

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年11月15日 (15.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/85670 A1

(51) 国際特許分類: C07C 233/25, 317/40, 323/41, C07D 237/14, 307/12, 309/06, 309/12, A61K 31/216, 31/341, 31/351, A61P 1/16, 3/06, 9/00, 9/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03499

(22) 国際出願日: 2001年4月24日 (24.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-140743 2000年5月12日 (12.05.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塩原寛明 (SHIOHARA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒390-1301 長野県東筑摩郡山形村1267 Nagano (JP). 中村哲也 (NAKAMURA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒399-0005 長野県松本市野溝木工1-2-34 キッセイ第二青友寮 Nagano (JP). 菊地紀彦 (KIKUCHI, Norihiko) [JP/JP]; 〒390-1242 長野県松本

市大字和田3479 Nagano (JP). 大野田秀樹 (OHNOTA, Hideki) [JP/JP]; 〒390-0823 長野県松本市中山1979-イ Nagano (JP). 小泉 隆 (KOIZUMI, Takashi) [JP/JP]; 〒399-8211 長野県南安曇郡堀金村大字烏川4560-8 Nagano (JP). 北澤牧雄 (KITAZAWA, Makio) [JP/JP]; 〒399-0011 長野県松本市寿北2-2-6 Nagano (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

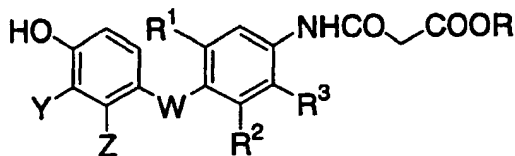
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドランスノート」を参照。

(54) Title: MALONANILIC ACID DERIVATIVES, MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: マロンアニリド酸誘導体、それを含有する医薬組成物およびその用途



(I)

(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof which have excellent effects of lowering neutral fat level and non-HDL cholesterol level in the blood, inhibiting or suppressing the accumulation of neutral fat in the liver and protecting or ameliorating the liver function and, therefore, are useful as preventives or remedies for circulatory diseases such as hyperlipemia,

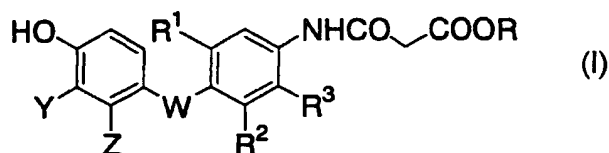
arteriosclerosis, fatty liver and hepatitis. In said formula, wherein W represents oxygen, sulfur, methylene, etc.; R represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl or arylalkyl; R¹ and R² represent each alkyl, halogeno, etc.; R³ represents hydrogen, alkyl, halogeno, etc.; Y represents alkyl, -Q-T (wherein Q represents oxygen, methylene, hydroxymethylene, etc.; and T represents optionally substituted aryl, etc.); and Z represents hydrogen, alkoxy, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、優れた血中中性脂肪および非HDLコレステロール低下作用を有し、また優れた肝臓内中性脂肪の蓄積抑制または低下作用ならびに肝機能を保護または改善する作用を有し、高脂血症、動脈硬化症、脂肪肝、肝炎等の循環器系疾患の予防または治療剤として有用な、一般式



〔Wは酸素原子、硫黄原子、メチレン基等を表し、Rは水素原子、C₁₋₆アルキル基、アリールアルキル基を表し、R¹及びR²はアルキル基、ハロゲン原子等を表し、R³は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子等を表し、Yはアルキル基、-Q-T（Qは酸素原子、メチレン基、ヒドロキシメチレン基などを表し、Tは置換されてもよいアリール基などを表す）等を表し、Zは水素原子、アルコキシ基等を表す〕で表される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩、およびそれを含有する医薬組成物に関するものである。

明細書

マロンアニリド酸誘導体、それを含有する医薬組成物およびその用途

5 〔技術分野〕

本発明は、循環器系疾患の予防または治療薬として有用なマロンアニリド酸誘導体、それを含有する医薬組成物およびその用途に関するものである。

〔背景技術〕

- 10 近年、生活様式の変化に伴い、中性脂肪やコレステロールの増加が関与する循環器系疾患の発症率が増大している。例えば、食事脂肪の増加等により、血中における中性脂肪やコレステロール値が上昇して、高脂血症や動脈硬化症等を呈する。同様に、肝臓内に主として中性脂肪が過剰に蓄積して、肝炎等の重篤な肝障害に至る危険性がある脂肪肝を呈する。更には、脂肪肝の進展又はその他の種々の要因により肝機能が低下して肝炎に至ることがある。

- 15 現在、高脂血症や動脈硬化症に対しては、食事療法や薬物療法が併用されている。しかしながら、薬物療法においては、例えば、血中中性脂肪やコレステロール低下作用を有するクロフィブラートが、副作用として肝臓への中性脂肪の蓄積をもたらし、肝肥大を引き起こすことが知られている（特開平 8-119860 号公報）。一方、脂肪肝に対しては、有効な治療薬がなく、一般的に食事療法により改善が図られている。また、肝炎にはインターフェロンが使用されているが、その適用には多くの課題が残る。

- 25 循環器系疾患の予防や治療に関しては、種々の研究が行われており、例えば、特開平 6-172275 号公報には、ヘテロ酢酸誘導体が高コレステロール血症低下剤として有用であることが記載されている。しかしながら、本発明のマロンアニリド酸誘導体が、血中の中性脂肪およびコレステロール低下作用並びに肝臓内中性脂肪の蓄積抑制又は低下作用に加えて肝機能保護又は改善作用を有しており、高脂血症、動脈硬化症、脂肪肝、肝炎等に有効であることは何ら

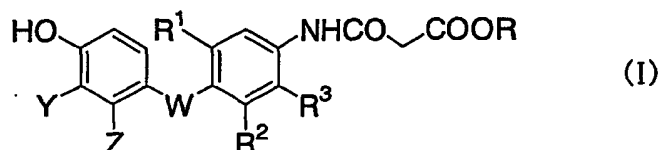
報告されていない。

- 上述の如く、血中の中性脂肪やコレステロールの量と肝臓内の中性脂肪の量には必ずしも相関関係は認められるものではなく、高脂血症治療剤として使用されているクロフィブラートにおいては、肝臓への中性脂肪の蓄積をもたらすことが認められている。それ故、増加している上記循環器疾患に対応すべく、血中脂質低下作用と肝臓内中性脂肪の蓄積抑制作用を併用している薬剤の開発が囑望されていた。

[発明の開示]

- 本発明者らは、血中脂質低下作用と肝臓内中性脂肪の蓄積抑制作用を併有している化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式 (I) で表されるマロンアニリド酸誘導体が、下記の如く優れた血中の中性脂肪およびコレステロール低下作用並びに肝臓内中性脂肪の蓄積抑制又は低下作用を示すこと、更に驚くべきことに肝機能保護又は改善作用を有するという知見を得、本発明を成すに至った。

即ち、本発明は、一般式 (I)



- 〔式中のWは酸素原子、硫黄原子、メチレン基、ヒドロキシメチレン基、カルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を表し、Rは水素原子、C₁₋₆アルキル基またはアリール (C₁₋₆アルキル) 基を表し、R¹及びR²は同じでも異なってもよく、それぞれC₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、R³は水素原子、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、YはC₁₋₆アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式-Q-T (式中のQは酸素原子、メチレン基、ヒドロキシメチレン基またはカルボニル基を表し、Tは置換基として水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆

アルコキシ基、カルボキシ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル (C_{1-6} アルキル) 基またはハロゲン原子を有していてもよいアリール基、置換基として水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル (C_{1-6} アルキル) 基またはハロゲン原子を有していてもよいアリールメチル基、環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキル基または環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキルメチル基を表す) で表される基を表し、Zは水素原子または C_{1-3} アルコキシ基を表すか、YとZが結合してテトラメチレン基を形成する) で表されるマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩に関する。

また本発明は、前記一般式 (I) で表されるマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

また本発明は、前記一般式 (I) で表されるマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、高脂血症、動脈硬化症、脂肪肝および肝炎の予防または治療剤に関する。

また本発明は、高脂血症、動脈硬化症、脂肪肝および肝炎の予防または治療剤を製造するための前記一般式 (I) で表されるマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の使用に関する。

また本発明は、前記一般式 (I) で表されるマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の有効量を投与することからなる、高脂血症、動脈硬化症、脂肪肝および肝炎の予防または治療方法に関する。

前記一般式 (I) で表される化合物において、 C_{1-6} アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、カルボキシ (C_{1-6} アルキル) 基とは、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基等のカルボキシ基で置換された上記 C_{1-6} アルキル基をいい、 C_{1-3} アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピ

ル基またはイソプロピル基をいう。C₁₋₆アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいい、

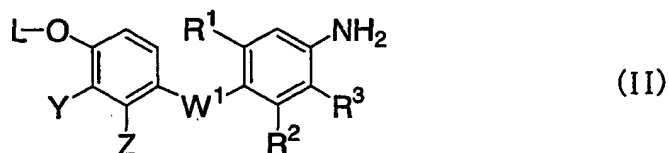
5 C₁₋₆アルキルオキシカルボニル（C₁₋₆アルキル）基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の上記C₁₋₆アルコキシ基を含むC₁₋₆アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₆アルキル基をいい、C₁₋₃アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基またはイソプロポキシ基をいう。

10 アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の1~3個の環により構成される芳香族炭化水素基をいい、アリール（C₁₋₆アルキル）基とは、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等の上記アリール基により置換された上記C₁₋₆アルキル基をいい、アリールメチル基とは、ベンジル基、ナフチルメチル基等の上記アリール基により置換されたメチル基をいう。シクロアルキル

15 基とは、5~6員環の飽和環状炭化水素基をいい、環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキル基とは、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基等の環内に酸素原子を有する5~6員環の飽和環状炭化水素基を含む上記シクロアルキル基をいい、シクロアルキルメチル基とは、上記シクロアルキル基で置換されたメチル基をいい、環内に酸素原子を有していてもよいシクロ

20 アルキルメチル基とは、上記環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキル基で置換されたメチル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。

前記一般式（I）で表される本発明の化合物は、例えば、一般式



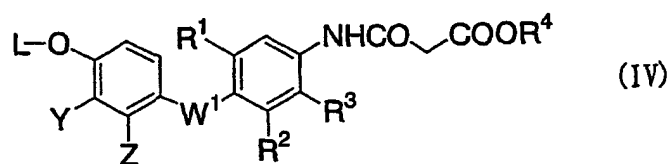
（式中のLは水素原子または水酸基の保護基を表し、W¹は酸素原子、硫黄原子、メチレン基、ヒドロキシメチレン基またはカルボニル基を表し、R¹、R²、R³、YおよびZは前記と同じ意味をもつ）で表されるアニリン誘導体と一般

25

式

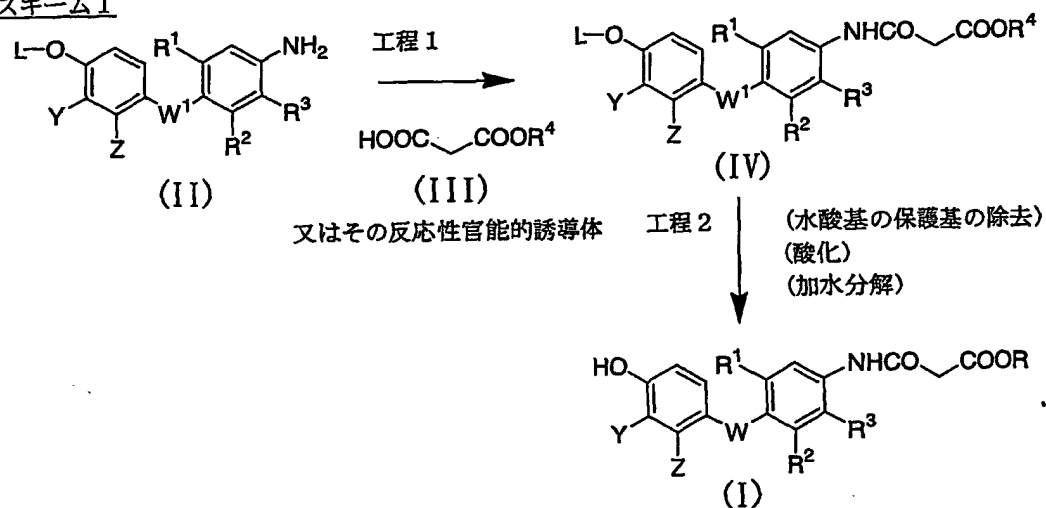


(式中の R^4 は C_{1-6} アルキル基を表す) で表されるマロン酸誘導体またはその反応性官能的誘導体とを反応させ、一般式



- 5 (式中の L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 W^1 、 Y および Z は前記と同じ意味をもつ) で表されるマロンアニリド酸誘導体を製造し、必要に応じ、水酸基の保護基の除去、硫黄原子の酸化やエステル基の加水分解を行うことにより製造することができる。この反応は下記スキーム1により表される。

スキーム1



(式中の L 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 W 、 W^1 、 Y および Z は前記と同じ意味をもつ)

工程1

- 10 化合物 (I I) と1~2当量の化合物 (I I I) とを、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸エチル、アジ化ジフェニルホスホリル等の縮合剤の存在下、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラ

ン、塩化メチレン等の不活性溶媒中、通常0℃～室温で1～24時間反応させることにより、化合物(IV)が得られる。

また、化合物(II)と1～20当量の化合物(III)の酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル等の反応性官能的誘導体とを、無溶媒またはテトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下または非存在下、通常0℃～還流温度で20分～24時間反応させることにより、化合物(IV)が得られる。

工程2

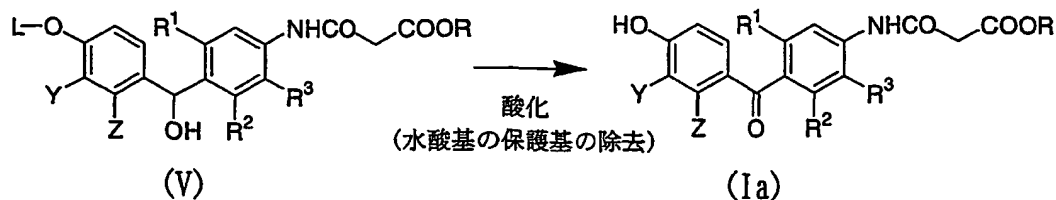
得られた化合物(IV)において水酸基の保護基の除去が必要な場合は、保護基の種類に応じ、常法により適宜処理することにより保護基の除去を行うことができる。

得られた化合物(IV)を酸化する場合は、1当量以上のm-クロロ過安息香酸、過酢酸等の過オキシ酸を酸化剤として用いて、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、通常0℃～室温で5～24時間処理することにより、相当するスルホキシド誘導体またはスルホン誘導体を得られる。

得られた化合物(IV)、そのスルホキシド誘導体またはスルホン誘導体においてエステル基を加水分解する場合は、常法に従いアルカリ加水分解することにより、相当するカルボン酸誘導体を得られる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の中、下記一般式(Ia)で表される化合物は、下記のスキーム2により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム2



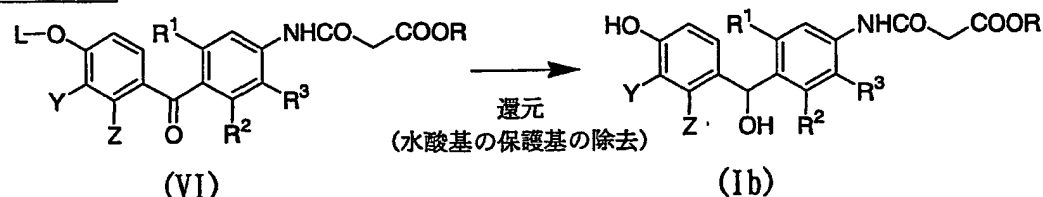
(式中のL、R、R¹、R²、R³、YおよびZは前記と同じ意味をもつ)

化合物(V)を、塩化メチレン等の不活性溶媒中、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム等の酸化剤を用いて、通常0℃～還流温度で1～72時間酸化した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して

保護基を除去することにより、化合物 (I a) が得られる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の中、下記一般式 (I b) で表される化合物は、下記のスキーム 3 により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム 3



- 5 (式中の L、R、R¹、R²、R³、Y および Z は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (VI) を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を用いて、通常 0℃ ~ 室温で 1 ~ 48 時間還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (I b) が得ら

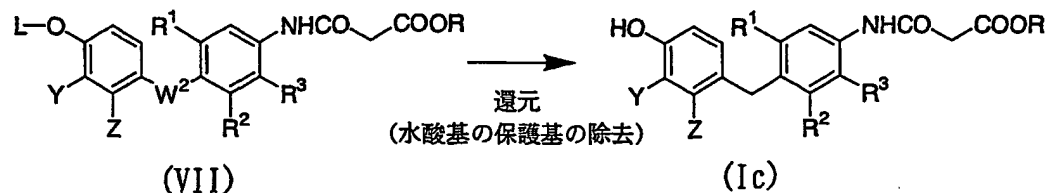
10 れる。

また、化合物 (VI) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温 ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間 1 ~ 5 気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去

15 することにより、化合物 (I b) が得られる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の中、下記一般式 (I c) で表される化合物は、下記のスキーム 4 により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム 4



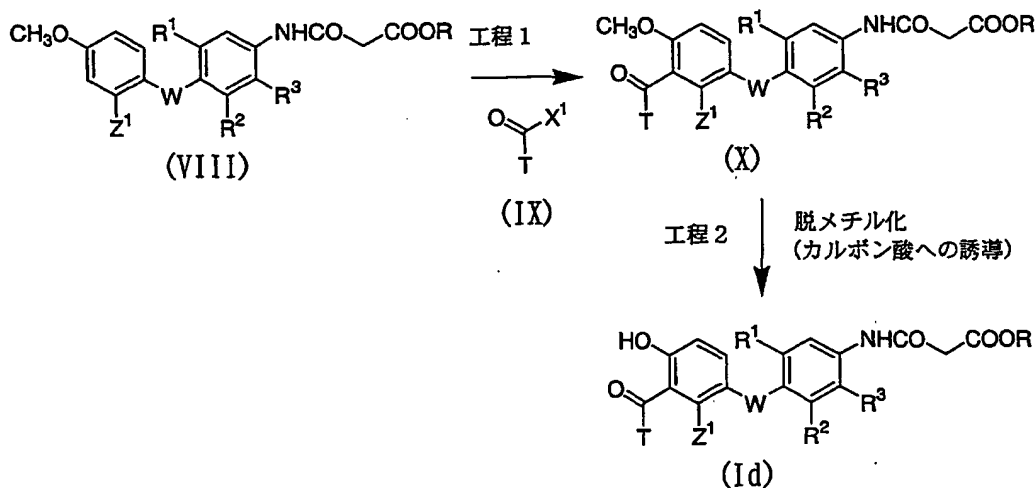
- (式中の W² はヒドロキシメチレン基またはカルボニル基を表し、L、R、R¹、R²、R³、Y および Z は前記と同じ意味をもつ)
- 20

化合物(VII)を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸または三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いて、通常0℃～還流温度で1～48時間還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(Ic)が得られる。

また、化合物(VII)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(Ic)が得られる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の中、下記一般式(Id)で表される化合物は、下記のスキーム5により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム5



(式中の X^1 はハロゲン原子または水酸基を表し、 Z^1 は水素原子または C_{1-3} アルコキシ基であり、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 T および W は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

化合物(VIII)を1～2当量の化合物(IX)で、四塩化チタン等のル

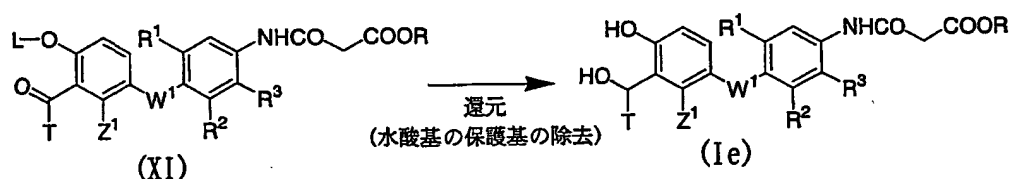
イス酸またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物の存在下、塩化メチレン等の溶媒中、通常0℃～室温で3～72時間フリーデルクラフツ反応によりアシル化反応を行うことにより、化合物(X)が得られる。

工程2

- 5 得られた化合物(X)を塩化メチレン等の溶媒中、四塩化チタン等のルイス酸の存在下、通常室温～還流温度で3～72時間処理するか、或いは塩化メチレン等の溶媒中、四塩化錫および三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等の三ハロゲン化ホウ素の存在下、通常-78℃～還流温度で1～24時間処理してメチル基を除去することにより、化合物(I d)が得られる。尚、Rが低級アルキル基である化合物においては、エステル基を同時にカルボキシ基へ変換することも
- 10 できる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の中、下記一般式(I e)で表される化合物は、下記のスキーム6により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム6



15

(式中のL、R、R¹、R²、R³、T、W¹およびZ¹は前記と同じ意味をもつ)

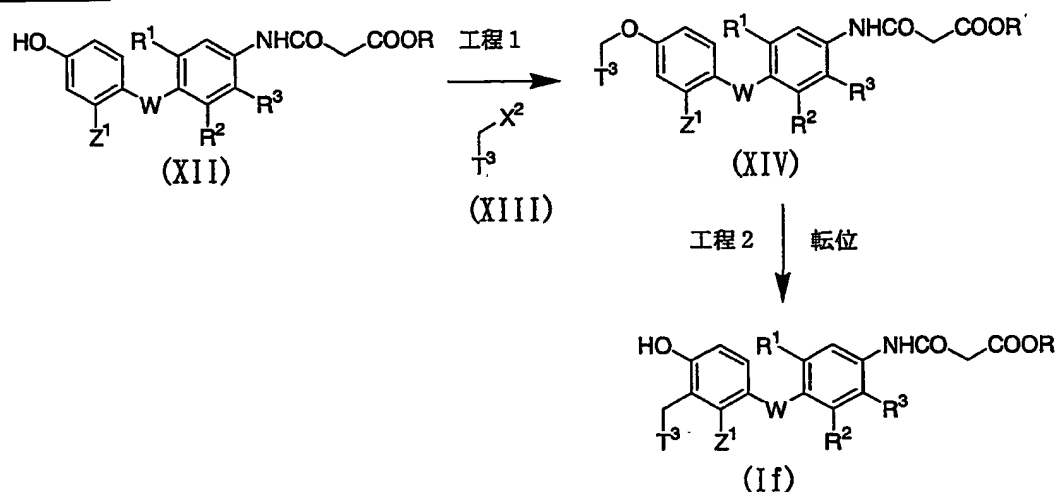
- 化合物(X I)を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を用いて、通常0℃
- 20 ～室温で1～48時間還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(I e)が得られる。

- また、化合物(X I)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温
- 25 ～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要

に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (I e) が得られる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の中、下記一般式 (I f) で表される化合物は、下記のスキーム 7 により表される反応に従い製造することも
5 できる。

スキーム 7



(式中の T³ は置換基として水酸基、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、カルボキシ (C₁₋₆ アルキル) 基、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル (C₁₋₆ アルキル) 基またはハロゲン原子を有していてもよいアリール基を表し、X² はハロゲン原子を表し、R、R¹、R²、R³、W および Z¹ は前記と同じ意味をもつ)
10

工程 1

化合物 (XII) と 1 ~ 1.5 当量の化合物 (XIII) とを、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、通常室温 ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間反応させることにより、化合物 (XIV) が得られる。
15

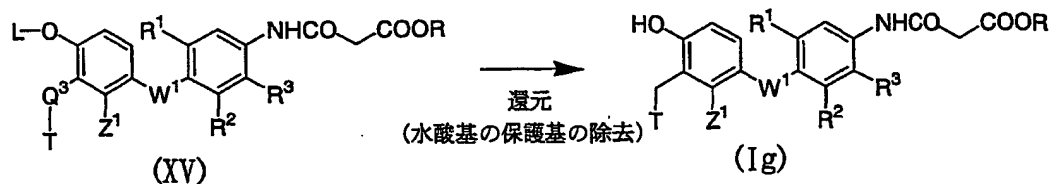
工程 2

得られた化合物 (XIV) を無溶媒または塩化メチレン等の不活性溶媒中、トリフルオロ酢酸等の強酸の存在下、通常室温 ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間処理

して転位させることにより、化合物 (I f) が得られる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の中、下記一般式 (I g) で表される化合物は、下記のスキーム 8 により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム 8



5

(式中の Q^3 はヒドロキシメチレン基またはカルボニル基を表し、L、R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、T、 W^1 および Z^1 は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (XV) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸を用いて、通常 0°C ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (Ig) が得られる。

10

また、化合物 (XV) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温 ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間 1 ~ 5 気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (Ig) が得られる。

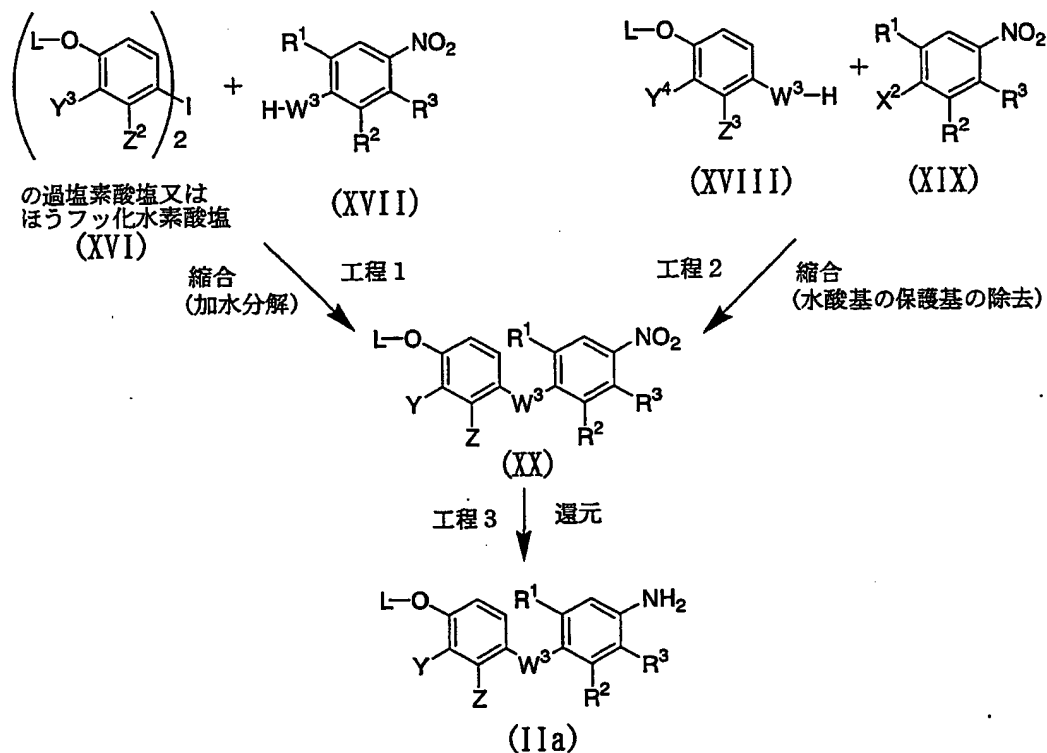
15

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I) の化合物の中、下記一般式 (I I a) の化合物は、例えば、下記のスキーム 9 により表される反応に従い製造することができる。

20

25

スキーム 9



- 〔式中の W^3 は酸素原子または硫黄原子を表し、 Y^3 は C_{1-6} アルキル基、6-クロロ-3-ピリダジニルメチル基または一般式 $-\text{Q}-\text{T}$ (式中の Q および T は前記と同じ意味をもつ) で表される基を表し、 Y^4 は C_{1-6} アルキル基、保護基を有する6-ヒドロキシ-3-ピリダジニルメチル基または一般式 $-\text{Q}-\text{T}$ (式中の Q および T は前記と同じ意味をもつ) で表される基を表し、 Z^2 および Z^3 は水素原子または C_{1-3} アルコキシ基を表すか、 Y^3 または Y^4 と結合してテトラメチレン基を形成し、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 Y および Z は前記と同じ意味をもつ〕

10 工程 1

化合物 (XVI) と 0.7 ~ 1.5 当量の化合物 (XVII) とを、銅とトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メチレン等の不活性溶媒中、通常 0℃ ~ 室温で 12 ~ 72 時間反応させた後、必要に応じ、酢酸中、酢酸ナトリウムの存在下、通常 0℃ ~ 室温で 1 ~ 5 時間処理した後、水を加えて加水分解させ

ることにより、化合物 (X X) が得られる。

工程 2

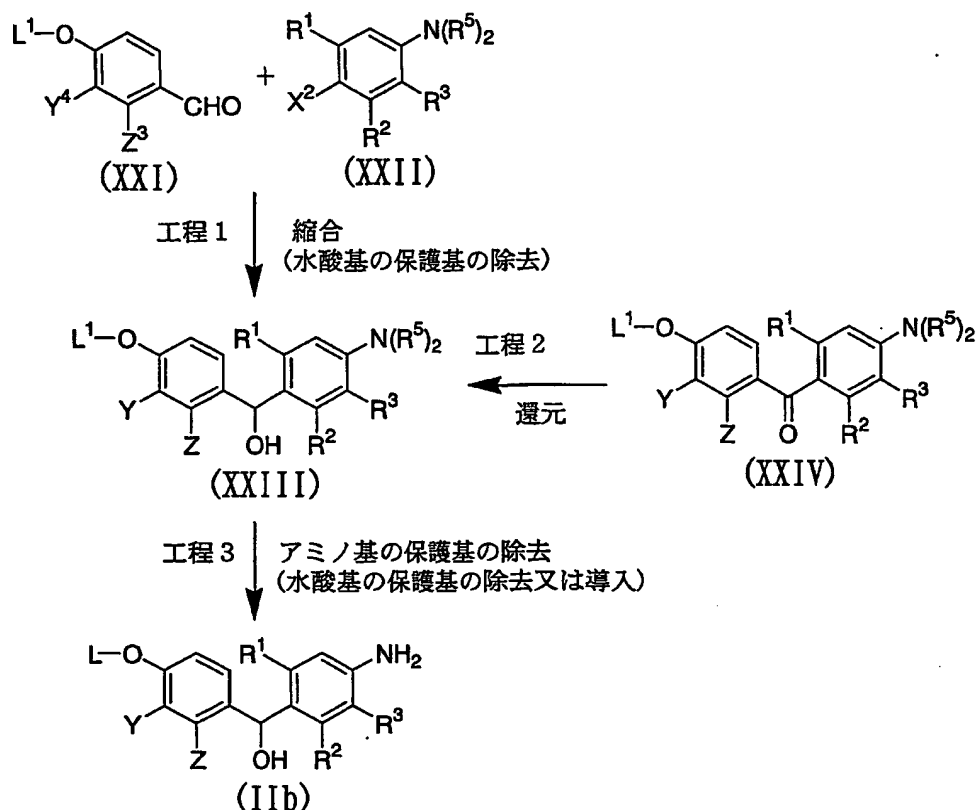
- 化合物 (X V I I I) と 0. 7 ~ 1. 5 当量の化合物 (X I X) とを、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド等の不活性溶媒中、通常 0℃ ~ 還流温度で 3 ~ 24 時間反応させた後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (X X) が得られる。

工程 3

- 得られた化合物 (X X) を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温 ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間 1 ~ 5 気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物 (I I a) が得られる。

- 前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I) の化合物の中、下記一般式 (I I b) の化合物は、例えば、下記のスキーム 10 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 10



(式中の L^1 は水酸基の保護基を表し、 R^5 はアミノ基の保護基を表し、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 Y 、 Y^4 、 Z および Z^3 は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

化合物 (XXI) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、1～1.5当量の *tert*-ブチルリチウム等の有機リチウムと $-100\sim-78^\circ\text{C}$ で20分～1時間反応させた後、0.7～1.5当量の化合物 (XXI) と $-100^\circ\text{C}\sim$ 室温で30分～2時間反応させ、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (XXIII) が得られる。

10 工程 2

化合物 (XXIV) を、メタノール、酢酸、テトラヒドロフラン等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて、 $0^\circ\text{C}\sim$ 還流温度で1～48時間還元することにより、化合物 (XXIII) が得られる。

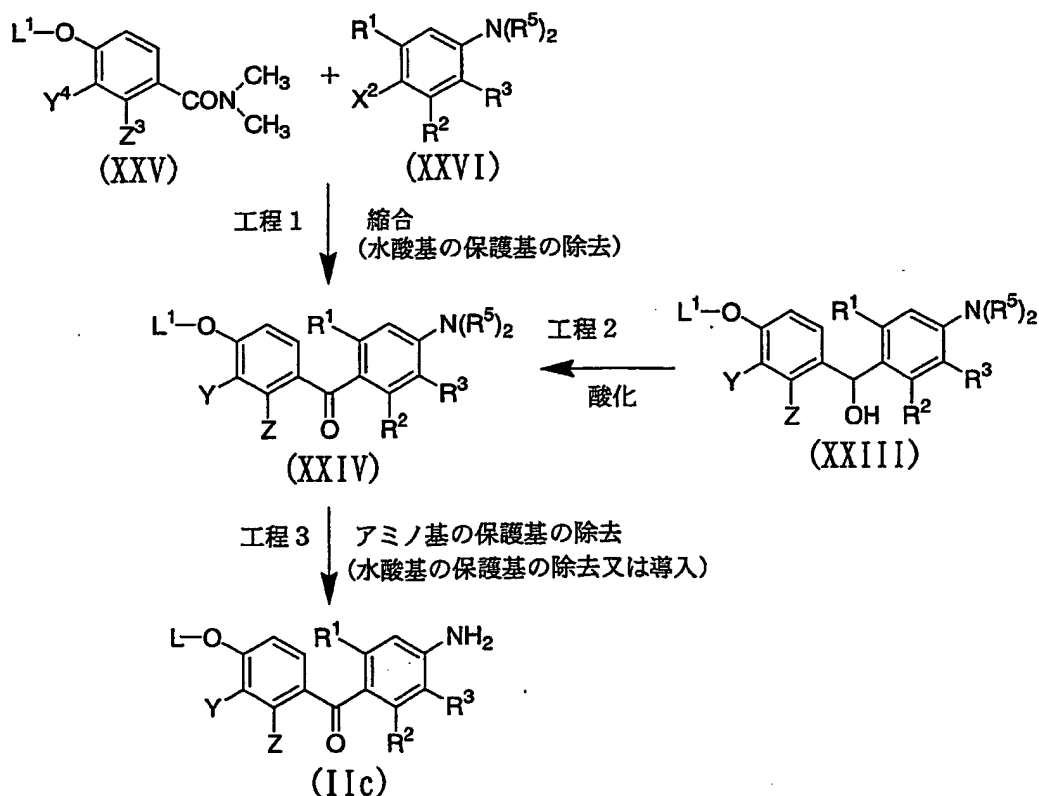
また、化合物 (XXIV) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物 (XXIII) が得られる。

5 工程3

得られた化合物 (XXIII) において、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (IIc) が得られる。

- 10 前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (IIc) の化合物は、例えば、下記のスキーム11により表される反応に従い製造することができる。

スキーム11



(式中のL、L¹、R¹、R²、R³、R⁵、X²、Y、Y⁴、ZおよびZ³は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

- 化合物 (XXVI) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、1～1.5当量の *tert*-ブチルリチウム等の有機リチウムと-100～-78℃で20分～1時間反応させた後、0.7～1.5当量の化合物 (XXV) と-100℃～室温で30分～2時間反応させ、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (XXIV) が得られる。

10 工程 2

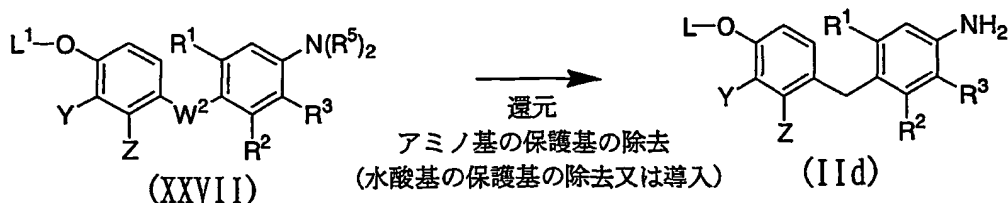
化合物 (XXIII) を、塩化メチレン等の不活性溶媒中、二酸化マンガ、過マンガン酸カリウム等の酸化剤を用いて、通常0℃～還流温度で1～72時間酸化することにより、化合物 (XXIV) が得られる。

工程 3

- 15 得られた化合物 (XXIV) において、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (Ic) が得られる。

- 20 前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (II d) の化合物は、例えば、下記のスキーム 12 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 12



(式中のL、L¹、R¹、R²、R³、R⁵、W²、YおよびZは前記と同じ意味をもつ)

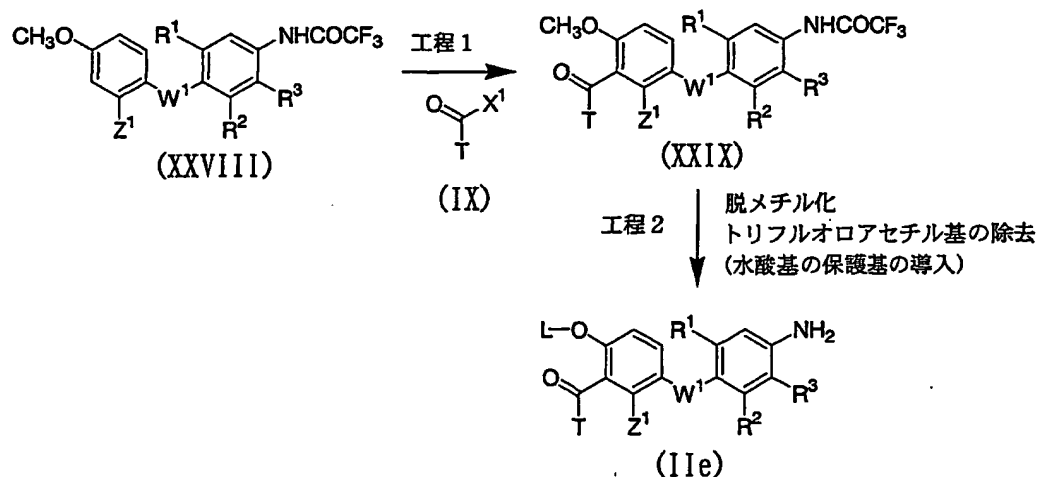
- 25 化合物 (XXVII) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとト

リフルオロ酢酸を用いて、通常0℃～還流温度で1～48時間還元し、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(II d)が得られる。

- 5 また、化合物(XXVII)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元し、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(II d)が得られる。
- 10

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(II)の化合物の中、下記一般式(II e)の化合物は、例えば、下記のスキーム13により表される反応に従い製造することができる。

スキーム13



- 15 (式中のL、R¹、R²、R³、T、W¹、X¹およびZ¹は前記と同じ意味をもつ)

工程1

化合物(XXVII)を1～1.5当量の化合物(IX)で、四塩化チタン等のルイス酸またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物の存在下、塩化メ

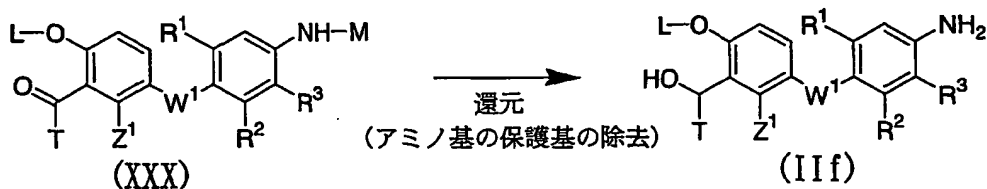
チレン等の溶媒中、通常0℃～室温で3～72時間フリーデル＝クラフツ反応によりアシル化反応を行うことにより、化合物（XXIX）が得られる。

工程2

- 得られた化合物（XXIX）を塩化メチレン等の溶媒中、四塩化チタン等の
 5 ルイス酸または濃臭化水素酸－酢酸の存在下、通常室温～還流温度で3～72時間処理するか、或いは塩化メチレン等の溶媒中、四塩化錫および三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等の三ハロゲン化ホウ素の存在下、通常－78℃～還流温度で1～24時間処理してメチル基を除去した後、常法に従いアルカリ存在下にトリフルオロアセチル基を除去し、必要に応じ、水酸基に適当な保護基を常法
 10 により導入することにより、化合物（IIe）が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式（II）の化合物の中、下記一般式（II f）の化合物は、例えば、下記のスキーム14により表される反応に従い製造することができる。

スキーム14



- 15 （式中のMは水素原子またはアミノ基の保護基を表し、L、R¹、R²、R³、T、W¹およびZ¹は前記と同じ意味をもつ）

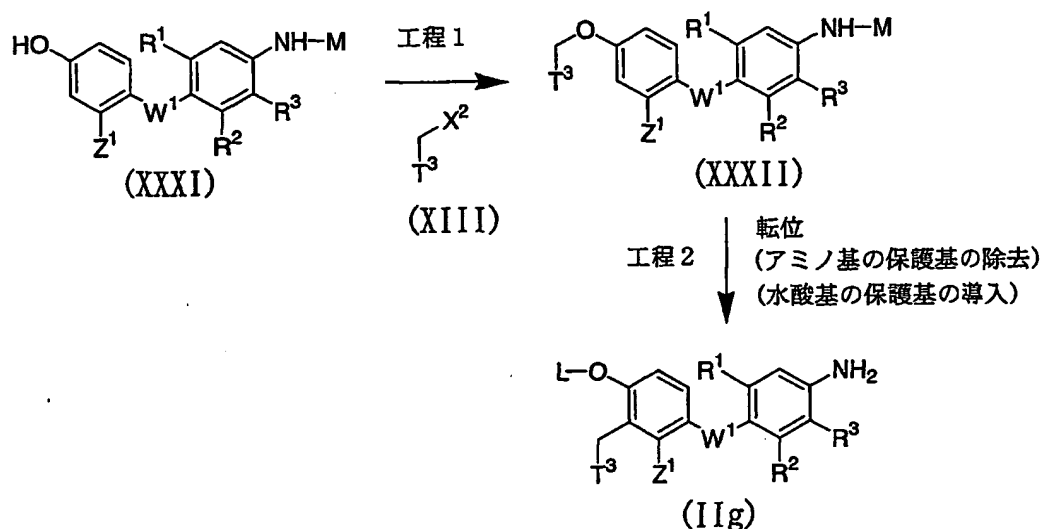
- 化合物（XXX）を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を用いて、0℃～還流温度で1～48時間還元した後、必要に応じ、アミノ基の保護基の種類に
 20 応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物（II f）が得られる。

また、化合物（XXX）をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必

要に応じ、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (I I f) が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I) の化合物の中、下記一般式 (I I g) の化合物は、例えば、下記のスキーム 15 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 15



(式中の L、M、R¹、R²、R³、T³、W¹、X² および Z¹ は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

- 10 化合物 (XXXI) と 1～1.5 当量の化合物 (XIII) とを、アセトン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、通常室温～還流温度で 1～48 時間反応させることにより、化合物 (XXXII) が得られる。

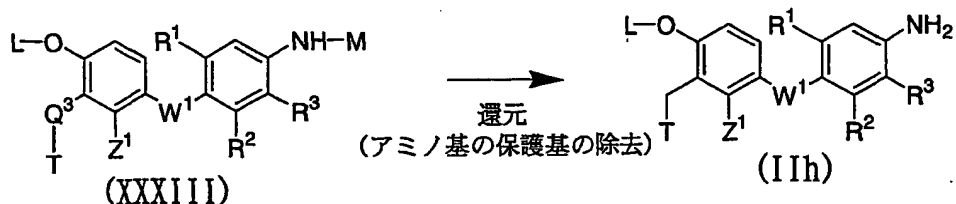
工程 2

- 15 得られた化合物 (XXXII) を無溶媒または塩化メチレン等の不活性溶媒中、トリフルオロ酢酸等の強酸の存在下、通常室温～還流温度で 1～48 時間処理して転位させた後、必要に応じ、アミノ基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去し、必要に応じ、水酸基に適切な保護基を常法により導

入することにより、化合物 (I I g) が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I) の化合物の中、下記一般式 (I I h) の化合物は、例えば、下記のスキーム 16 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 16



5

(式中の L、M、Q³、R¹、R²、R³、T、W¹ および Z¹ は前記と同じ意味をもつ)

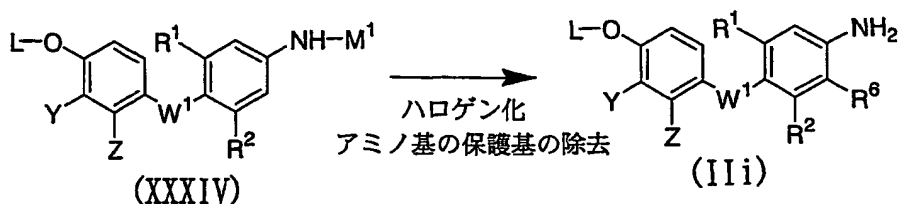
化合物 (XXXIII) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸を用いて、0℃～還流温度で 1～48 時間還元した後、必要
10 に応じ、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (IIh) が得られる。

また、化合物 (XXXIII) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常
15 室温～還流温度で 1～48 時間 1～5 気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (IIh) が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I) の化合物の中、下記一般式 (I I i) の化合物は、例えば、下記のスキーム 17 により表される反応に従い製造することができる。

20

スキーム 17

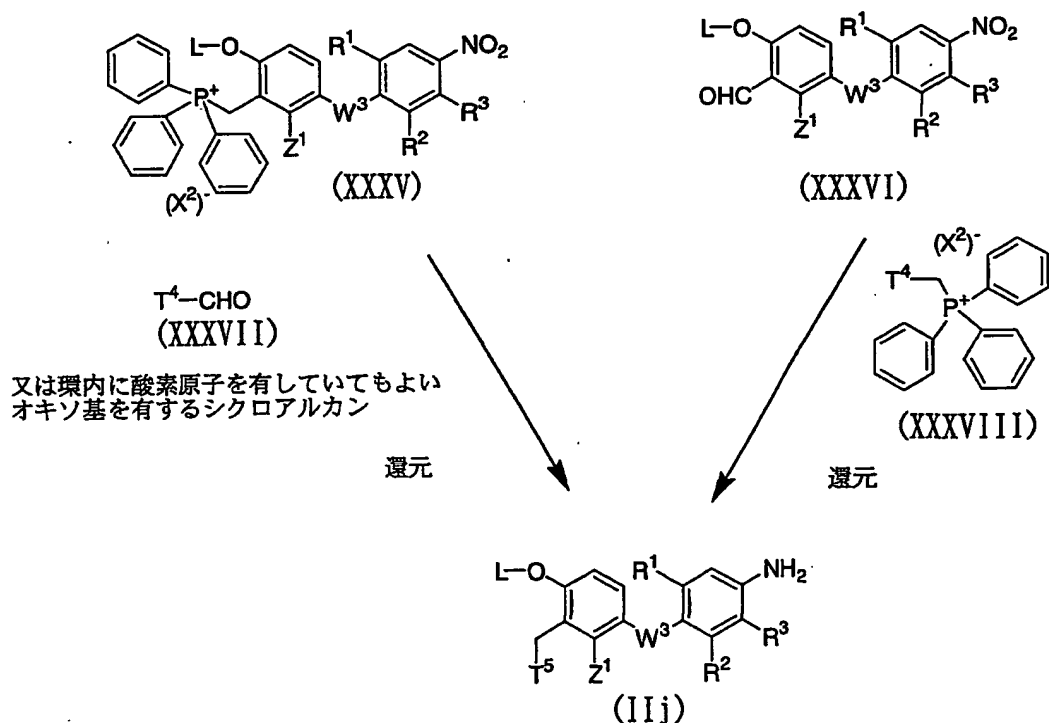


(式中の M^1 はアミノ基の保護基を表し、 R^6 はハロゲン原子を表し、 L 、 R^1 、 R^2 、 W^1 、 Y および Z は前記と同じ意味をもつ)

化合物(XXXIV)を、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、 N -フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジニウム-2-スルホネート等のハロゲン化剤を用いて、室温～還流温度で12
5 ～24時間ハロゲン化した後、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(IIi)が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(II)の化合物の中、下記一般式(IIj)の化合物は、例えば、下記のスキーム18によ
10 り表される反応に従い製造することができる。

スキーム18



(式中の T^4 は置換基として水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ(C_{1-6} アルキル)基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)基またはハロゲン原子を有していてもよいアリール基または環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキル基を表し、 T^5 は置換基として水酸
15

- 基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ(C_{1-6} アルキル)基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル(C_{1-6} アルキル)基またはハロゲン原子を有していてもよいアリールメチル基、環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキル基または環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキルメチル基を表し、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 W^3 、 X^2 および Z^1 は前記と同じ意味をもつ)

- 化合物(XXXV)または(XXXVI)と0.7~1.5当量の化合物(XXXVII)または(XXXVIII)とを、アルゴン等の不活性ガスの雰囲気下、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、通常0℃~還流温度で1~24時間反応させた後、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温~還流温度で1~48時間1~5気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物(IIj)が得られる。

- 前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(II)の化合物の中、下記一般式(IIk)の化合物は、例えば、下記のスキーム19により表される反応に従い製造することができる。

スキーム19



(式中の L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 T 、 W^3 および Z^1 は前記と同じ意味をもつ)

- 化合物(XXXIX)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温~還流温度で1~48時間1~5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(IIk)が得られる。

- 前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(II)の化合

物の中、下記一般式 (I I I) の化合物は、例えば、下記のスキーム 20 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 20



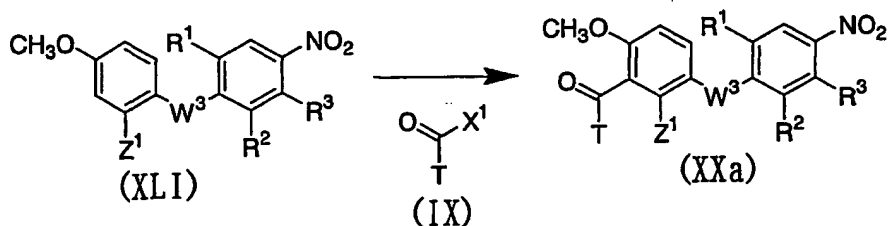
(式中の L、Q³、R¹、R²、R³、T、W³ および Z¹ は前記と同じ意味をもつ)

5 つ)

また、化合物 (XL) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で 1～48 時間 1～5 気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物 (I I I) が得られる。

- 10 前記製造方法において用いられる前記一般式 (X X) の化合物の中、下記一般式 (X X a) の化合物は、例えば、下記のスキーム 21 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 21



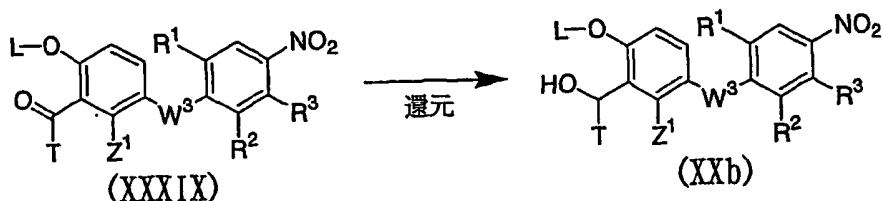
(式中の R¹、R²、R³、T、W³、X¹ および Z¹ は前記と同じ意味をもつ)

- 15 化合物 (X L I) を 1～1.5 当量の化合物 (I X) で、四塩化チタン等のルイス酸またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物の存在下、塩化メチレン等の溶媒中、通常 0℃～室温で 3～72 時間フリーデルクラフツ反応によりアシル化反応を行うことにより、化合物 (X X a) が得られる。

前記製造方法において用いられる前記一般式 (X X) の化合物の中、下記一

般式 (XXb) の化合物は、例えば、下記のスキーム 22 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 22

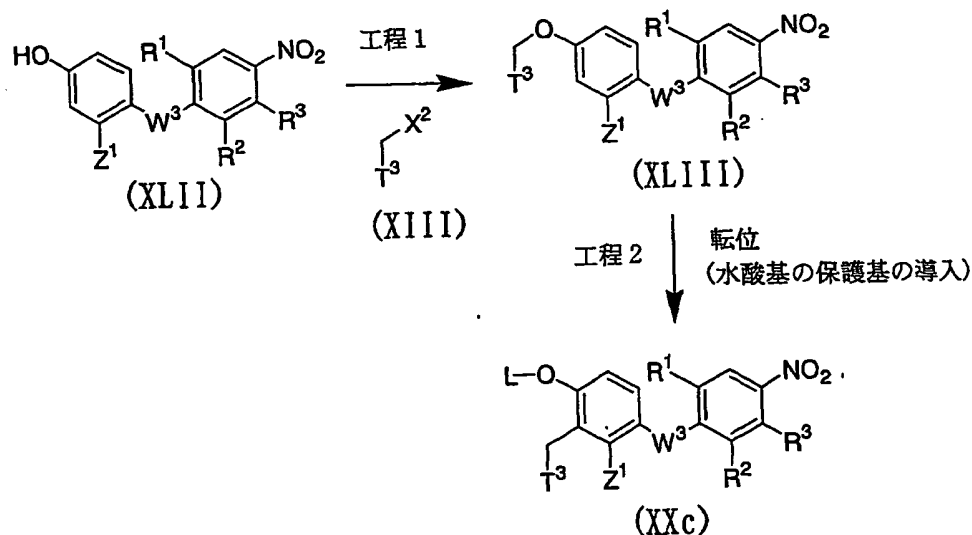


(式中の L、R¹、R²、R³、T、W³ および Z¹ は前記と同じ意味をもつ)

- 5 化合物 (XXXIX) を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を用いて、通常 0℃～室温で 1～48 時間還元することにより、化合物 (XXb) が得られる。

- 10 前記製造方法において用いられる前記一般式 (XX) の化合物の中、下記一般式 (XXc) の化合物は、例えば、下記のスキーム 23 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 23



(式中の L、R¹、R²、R³、T³、W³、X² および Z¹ は前記と同じ意味をもつ)

つ)

工程 1

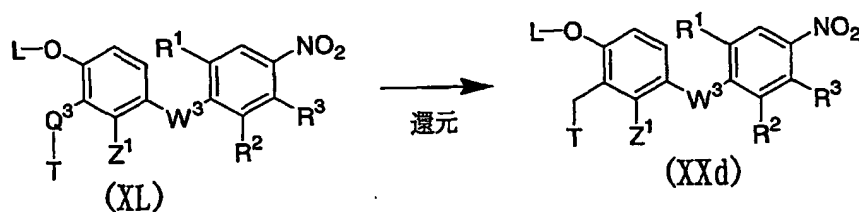
化合物 (X L I I) と 1 ~ 1.5 当量の化合物 (X I I I) とを、アセトン、
N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリ
5 ウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、通常室温 ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間反
応させることにより、化合物 (X L I I I) が得られる。

工程 2

得られた化合物 (X L I I I) を無溶媒または塩化メチレン等の不活性溶媒
中、トリフルオロ酢酸等の強酸の存在下、通常室温 ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間
10 処理して転位させた後、必要に応じ、水酸基に適切な保護基を常法により導入
することにより、化合物 (X X c) が得られる。

前記製造方法において用いられる前記一般式 (X X) の化合物の中、下記一
般式 (X X d) の化合物は、例えば、下記のスキーム 24 により表される反応
に従い製造することができる。

スキーム 24

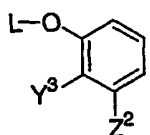


15

(式中の L、Q³、R¹、R²、R³、T、W³ および Z¹ は前記と同じ意味をも
つ)

化合物 (X L) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフル
オロ酢酸を用いて、通常 0℃ ~ 還流温度で 1 ~ 48 時間還元することにより、
20 化合物 (X X d) が得られる。

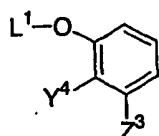
前記一般式 (X V I) で表される化合物は、公知の方法に準じて製造するこ
とができる。例えば、一般式



(XLIV)

(式中のL、Y³およびZ²は前記と同じ意味をもつ)で表されるフェノール誘導体をトリス(トリフルオロアセチル)ヨウ素と縮合した後、過塩素酸やほうフッ化水素酸を用いて処理することにより製造することができる。

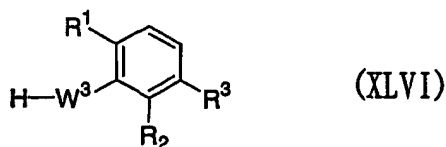
- 5 前記一般式(XVII)で表される化合物は、公知の方法に準じて製造することができる。例えば、前記一般式(XXI)で表される化合物を、m-クロロ過安息香酸等の過オキシ酸を用いて、Baeyer-Villiger条件下に酸化し、得られたギ酸エステルを加水分解した後、必要に応じてM. S. Newmanらの方法(J. Org. Chem., Vol. 31, pp. 39
- 10 80-3984 (1966))に準じてチオフェノール誘導体へ変換することにより製造することができる。尚、前記一般式(XXI)で表される化合物は、例えば、一般式



(XLV)

- (式中のL¹、Y⁴およびZ³は前記と同じ意味をもつ)で表されるフェノール
- 15 誘導体を、ジクロロメチルメチルエーテルと四塩化チタンを用いてホルミル化することにより製造することができる。

- 前記一般式(XIX)で表される化合物は、公知の方法に準じて製造することができる。例えば、W³が酸素原子である前記一般式(XVII)で表される化合物をトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応してエステル化した後、
- 20 N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、ハロゲン化リチウムの存在下に加熱攪拌することにより製造することができる。尚、前記一般式(XVII)で表される化合物は、例えば、一般式



(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 および W^3 は前記と同じ意味をもつ)で表されるフェノール誘導体又はチオフェノール誘導体を酢酸-硝酸、トリフルオロ酢酸-亜硝酸ナトリウム或いはテトラフルオロホウ酸ニトロニウム等のニトロ化剤を用いてニトロ化し、必要に応じてM. S. Newmanらの方法(J. Org. Chem., Vol. 31, pp. 3980-3984 (1966))に準じてフェノール誘導体をチオフェノール誘導体へ変換することにより製造することができる。

前記一般式(XXII)で表される化合物は、公知の方法に準じて製造することができる。例えば、前記一般式(XIX)で表される化合物を、酢酸、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、酸化白金やパラジウム炭素等を触媒として用いて接触水素添加により還元した後、アミノ基に適当な保護基を常法により導入することにより製造することができる。

前記一般式(XXXV)で表される化合物は、前記一般式(XXXVI)で表される化合物を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元し、得られたアルコール体をテトラヒドロフラン、塩化メチレン等の溶媒中、四臭化炭素とトリフェニルホスフィン等を用いてハロゲン化させることによりハロゲン体を得た後、トルエン等の溶媒中、トリフェニルホスフィンと反応させることにより製造することができる。

上記製造方法において用いられる水酸基やアミノ基の保護基については、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」T. W. Greene et al., Wiley (1999)に記載されており、反応条件に応じて適宜選択して使用することができる。

前記製造方法において得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法等により単離精

製することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表されるマロンアニリド酸誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との付加塩、
5 ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩、アルギニン、リジン、チロシニアミド等の有機塩基との付加塩を
10 挙げるることができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物において不斉炭素原子が存在する場合、本発明はR配置の化合物、S配置の化合物およびその混合物のいずれ
15 も含む。

本発明の化合物は、下記の試験の如く、優れた血中中性脂肪および非HDLコレステロール低下作用を有し、また優れた肝臓内中性脂肪の蓄積抑制および低下作用を有している。更には、例えば、ALTおよびAST値の上昇を有意に抑制し、優れた肝機能保護又は改善作用を有している。それ故、本発明の化合物は、循環器系疾患の予防または治療に有用であり、特に、高脂血症、動
20 脈硬化症、脂肪肝の予防または治療剤として、または肝炎の予防または治療剤として極めて有用である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物において、置換基Wにおいては酸素原子が好ましい。置換基Yにおいては、C₁₋₆アルキル基、6-オキソ-
25 1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基および一般式-Q¹-T¹ (式中のQ¹はメチレン基またはヒドロキシメチレン基を表し、T¹は置換基として水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ (C₁₋₆アルキル) 基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル (C₁₋₆アルキル) 基またはハロゲン原子を有していてもよいアリール基、環内に酸素原子を有していてもよいシ

クロアルキル基または環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキルメチル基を表す) で表される基が好ましく、 C_{1-6} アルキル基および一般式 $-Q^2-T^2$ (式中の Q^2 はヒドロキシメチレン基を表し、 T^2 は置換基として水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはハロゲン原子を有していてもよいアリール基を表す) で表される基が更に好ましい。

具体的には、例えば、4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸、4-[3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸、4-[3-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸、4-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸、4-[4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル)フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸、4-[4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルメチル)フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸、4-[4-ヒドロキシ-3-(2-(3-テトラヒドロフラン)エチル)フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸、4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸等の化合物が好ましく、特に4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸、4-[3-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸、4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸等の化合物が好ましい。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当

な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

- 5 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね $1\mu\text{g}\sim 100\text{mg}$ の範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね $0.1\mu\text{g}\sim 30\text{mg}$ の範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

10

〔発明を実施するための最良の形態〕

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

15 参考例1

1-ベンジルオキシ-2-イソプロピルベンゼン

- 2-イソプロピルフェノール21.8gをアセトニトリル100mLに溶かし、ベンジルブロミド18.8mLと炭酸カリウム27gを加え、29時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、1-ベンジルオキシ-2-イソプロピルベンゼン35.7gを得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
1.24 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.42 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.08 (2H, s), 6.88-
25 6.97 (2H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.30-7.47 (5H, m)

参考例2

参考例1と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2, 6-ジベンジルオキシアセトフェノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.50 (3H, s), 5.09 (4H, s), 6.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23-7.45 (10H, m)

5 1-ベンジルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.68-1.90 (4H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.65-6.78 (2H, m), 6.98-7.12 (1H, m), 7.22-7.53 (5H, m)

10 参考例3

2, 3, 6-トリクロロ-4-ニトロフェノール

2, 3, 6-トリクロロフェノール 3.58 g をトリフルオロ酢酸 15 mL に懸濁させ、亜硝酸ナトリウム 4.02 g を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を氷水 100 mL と塩化メチレン 100 mL の混合液に加え、室温にて2時間攪拌した。有機層を分離し、水層を塩化メチレンにて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンより結晶化し、2, 3, 6-トリクロロ-4-ニトロフェノール 3.28 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

20 6.47 (1H, s), 8.01 (1H, s)

参考例4

参考例3と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2, 3, 6-トリメチル-4-ニトロフェノール

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.42 (3H, s), 5.13 (1H, s), 7.61 (1H, s)

参考例5

4-ヨード-3, 5-ジメチルニトロベンゼン

トリフルオロメタンスルホン酸 2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル 9.15 g を N, N-ジメチルアセトアミド 30 mL に溶かし、ヨウ化リチウム 12.3 g を加え、アルゴン雰囲気下 150℃ にて 3.5 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗
5 浄した後、活性炭で処理し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサンを加えて結晶化し、4-ヨード-3, 5-ジメチルニトロベンゼン 5.21 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.58 (6H, s), 7.89 (2H, s)

10

参考例 6

4-ヨード-3, 5-ジメチルアニリン

4-ヨード-3, 5-ジメチルニトロベンゼン 4.58 g を酢酸エチル 15 mL に溶かし、酸化白金 (IV) 458 mg を加え、室温にて水素雰囲気下常
15 圧で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、4-ヨード-3, 5-ジメチルアニリン 4.06 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.37 (6H, s), 3.55 (2H, brs), 6.46 (2H, s)

20 参考例 7

3-メトリアルプロピオン酸メチル

3-メチルベンズアルデヒド 8.77 g とホスホノ酢酸トリメチル 12 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶かし、氷冷下カリウム *tert*-ブトキシ
ド 9.99 g を数回に分けて加えた。アルゴン雰囲気下室温にて一晩攪拌した。
25 反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、3-メトリアルアクリル酸メチル 10.8 g を得た。得られた 3-メトリアルアクリル酸メチル 6.28 g を酢酸エチル 20 mL に溶かし、10%パラジウム炭素触媒 635 mg を加え、室温にて水素雰囲気下常

圧で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、3-m-トリルプロピオン酸メチル6.30gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.32 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.67 (3H, s), 6.97-7.03 (3H, m), 7.13-7.21 (1H, m)

参考例8

3-プロモ-3-(3-プロモメチルフェニル)プロピオン酸メチル

3-m-トリルプロピオン酸メチル1.15gとN-ブロモスクシンイミド1.32gを四塩化炭素15mLに溶かし、4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)にて精製し、3-プロモ-3-(3-プロモメチルフェニル)プロピオン酸メチル519mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.21 (1H, dd, $J=6.1, 16.3\text{Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=9.0, 16.3\text{Hz}$), 3.71 (3H, s), 4.48 (2H, s), 5.38 (1H, dd, $J=6.1, 9.0\text{Hz}$), 7.31-7.40 (3H, m), 7.44 (1H, brs)

20 参考例9

(テトラヒドロピラン-4-イリデン)酢酸エチル

ホスホノ酢酸トリエチル10.7mLをテトラヒドロフラン15mLに溶かし、カリウムtert-ブトキシド7.26gを加え、アルゴン雰囲気下室温にて5分間攪拌した。反応混合物にテトラヒドロピラン-4-オン5.0mLを加え、アルゴン雰囲気下60℃にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)にて精製し、(テトラヒドロピラン-4-イリデン)酢酸エチル2.72gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.23-1.32 (3H, m), 2.31-2.35 (2H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.73-3.81 (4H, m), 4.11-4.20 (2H, m), 5.67-5.99 (1H, m)

参考例 10

5 4-テトラヒドロピラニル酢酸エチル

(テトラヒドロピラン-4-イリデン) 酢酸エチル 2.72 g をテトラヒドロフラン 15 mL に溶かし、10%パラジウム炭素触媒 (50%含水品) 424 mg を加え、室温にて水素雰囲気下常圧で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、4-テトラヒドロピラニル酢酸エチル 3.97 g を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.28-1.40 (2H, m), 1.61-1.69 (2H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 2.21-2.28 (2H, m), 3.36-3.46 (2H, m), 3.92-3.97 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)

15 参考例 11

4-テトラヒドロピラニル酢酸

4-テトラヒドロピラニル酢酸エチル 3.90 g にエタノール 20 mL と 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 20 mL を加え、アルゴン雰囲気下 60°C にて 20 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、

20 ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で中和し、飽和食塩水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-テトラヒドロピラニル酢酸 2.23 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.31-1.43 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.27-2.32 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m), 9.5-11.2 (1H, brs)

参考例 12

4-テトラヒドロピラニルアセチルクロリド

4-テトラヒドロピラニル酢酸 2.23 g に塩化チオニル 3.4 mL を加え、

50℃にて20分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え、減圧濃縮後、得られた残渣に再度トルエンを加え、減圧濃縮し、4-テトラヒドロピラニルアセチルクロリド2.44gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 1.32-1.42 (2H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.80-2.86 (2H, m), 3.37-3.46 (2H, m), 3.92-4.01 (2H, m)

参考例13

参考例12と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

- 10 シクロヘキシルアセチルクロリド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.90-1.40 (5H, m), 1.59-2.00 (6H, m), 2.75 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$)

参考例14

- 15 4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド175.0gと炭酸カリウム175.0gをN, N-ジメチルホルムアミド600mLに懸濁し、氷冷下攪拌した。

反応混合物にベンジルブロミド150mLを滴下し、室温で6時間攪拌した。

反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、析出物をろ取した後、ジエチルエーテル

- 20 で洗浄し、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド179.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

5.21 (2H, s), 5.82 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33-7.52 (7H, m), 9.84 (1H, s)

25

参考例15

2-ベンジルオキシ-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)フェノール

4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド2.38gをベンゼン15mLに溶かし、エチレングリコール5.57gとp-トルエンスルホン

酸 198mg を加え、水を除去しながら、アルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-ベンジルオキシ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェノール 2.70g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.96-4.04 (2H, m), 4.06-4.14 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.68 (1H, s), 5.73 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.33-7.45 (5H, m)

参考例 16

2-[4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-1,3-ジオキソラン

2-ベンジルオキシ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェノール 506mg、ジヒドロキシ(4-フルオロフェニル)ボラン 260mg、酢酸銅(II) 338mg 及びモレキュラーシーブス 4A (1/16) 500mg に塩化メチレン 19mL とトリエチルアミン 1.30mL を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)にて精製し、2-[4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-1,3-ジオキソラン 356mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.95-4.05 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.70 (1H, s), 6.85-7.05 (5H, m), 7.10-7.40 (7H, m)

参考例 17

4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド

2-[4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-1,3-ジオキソラン 356mg をテトラヒドロフラン 20mL に溶かし、1

mol/L塩酸20mLを加え、アルゴン雰囲気下60℃にて30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド340mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

5.20 (2H, s), 6.90-7.05 (4H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.38 (5H, m), 7.49 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 9.88 (1H, s)

10 参考例18

4-ベンジルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)ベンズアルデヒド

テトラヒドロピラン-4-オール717 μL とトリフェニルホスフィン3.15gをテトラヒドロフラン20mLに溶かし、アルゴン雰囲気下にて、氷冷下40%ジエチルアゾジカルボキシラートのトルエン溶液5.44mLおよび4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド2.29gを加えた。アルゴン雰囲気下室温にて一晚攪拌後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)ベンズアルデヒド1.16gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.80-1.90 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 5.22 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.30-7.48 (7H, m), 9.84 (1H, s)

25 参考例19

4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェノール

4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド240mgを塩化メチレン10mLに溶かし、炭酸水素ナトリウム375mg、

m-クロロ過安息香酸 257 mg を加え、室温にて一晚攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール 3 mL に溶かし、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 2 mL を加え、アルゴン雰囲気下 60℃ にて 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に 2 mol/L 塩酸を加えて中和した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェノール 141 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

4.62 (1H, s), 5.02 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.88-7.03 (4H, m), 7.20-7.44 (5H, m)

参考例 20

参考例 19 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-ベンジルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.78-1.88 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 4.69 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.35 (1H, dd, $J=2.9, 8.6\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.27-7.47 (5H, m)

25 参考例 21

ジメチルチオカルバミド酸O-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル)

2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノール 20.0 g をN, N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解し、室温攪拌下トリエチレンジアミン 26.8 g、ジメチルチオカルバモイルクロリド 22.2 g を加え、75℃ で 30 分間攪拌し

た。放冷後、反応混合物に水100mLを加え、不溶物をろ取した。不溶物をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、ジメチルチオカルバミド酸O-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル) 25.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

5 2.26 (6H, s), 3.41 (3H, s), 3.49 (3H, s), 7.98 (2H, s)

参考例22

ジメチルチオカルバミド酸S-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル)

ジメチルチオカルバミド酸O-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル)

10 25.0gを180℃にて融解し、10時間攪拌した。放冷後、ジメチルチオカルバミド酸S-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル) 25.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.52 (6H, s), 3.02 (3H, brs), 3.19 (3H, brs), 7.99 (2H, s)

15

参考例23

2, 6-ジメチル-4-ニトロベンゼンチオール

ジメチルチオカルバミド酸S-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェニル)

25.0gを2mol/L水酸化ナトリウム水溶液200mLおよびメタノール200mLに懸濁し、90℃で6時間攪拌した。放冷後、反応混合物に1mol/L塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、2, 6-ジメチル-4-ニトロベンゼンチオール12.0gを得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.43 (6H, s), 3.66 (1H, s), 7.91 (2H, s)

参考例24

5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンズアル

デヒド

- 3, 5-ジメチル-4-(4-メチルオキシフェノキシ)ニトロベンゼン 5.85 g とジクロロメチルメチルエーテル 3.87 mL を塩化メチレン 50 mL に溶解し、氷冷撹拌下四塩化チタン 4.70 mL 滴下した。アルゴン雰囲気下室温にて 20 時間撹拌した後、反応混合物に氷水 300 mL をゆっくり加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン 50 mL およびジエチルエーテル 5 mL にて懸濁させた。不溶物をろ取後、ヘキサンので洗浄し、5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンズアルデヒド 5.56 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.20 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.93-7.16 (3H, m), 8.01 (2H, s), 10.40 (1H, s)

15 参考例 25

参考例 24 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンズアルデヒド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.27 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.42 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33-7.47 (5H, m), 7.69 (1H, dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.88 (1H, s)

参考例 26

- 25 テトラフルオロホウ酸ビス(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル)ヨードニウム

氷冷撹拌下無水酢酸 55.9 mL に発煙硝酸 20.2 mL を滴下した。反応混合物にヨウ素 18.78 g を加え、次にトリフルオロ酢酸 34.2 mL を滴下後、室温にて 1 時間撹拌し、減圧濃縮した。得られた残渣に氷冷下無水酢酸 450 mL および 1-ベンジルオキシ-2-イソプロピルベンゼン 100.5

gを加えた後、トリフルオロ酢酸37.5mLを滴下し、4℃にて24時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にメタノール250mL、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液200mL、2Mテトラフルオロホウ酸ナトリウム水溶液1250mLを順次加え、2時間攪拌した。沈殿物が凝集した後、上澄み
 5 を除去した。残渣をヘキサンで懸濁させ、不溶物をろ取し、ヘキサンで洗浄後、減圧下40℃で乾燥し、テトラフルオロホウ酸ビス(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル)ヨードニウム55.96gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.20 (12H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.35 (2H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.11 (4H, s), 6.95
 10 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.26-7.53 (10H, m), 7.69 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=2.4, 8.9\text{Hz}$)

参考例27

参考例26と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

15 テトラフルオロホウ酸ビス(3-アセチル-2,4-ジベンジルオキシフェニル)ヨードニウム

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.49 (6H, s), 4.98 (4H, s), 5.11 (4H, s), 6.73 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.31-
 7.45 (20H, m), 7.48 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$)

20

テトラフルオロホウ酸ビス(4-ベンジルオキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ヨードニウム

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.56-1.90 (8H, m), 2.56-2.90 (8H, m), 5.08 (4H, s), 6.78 (2H, d, $J=8.9$
 25 Hz), 7.17-7.58 (10H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)

参考例28

1-ベンジルオキシ-4-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン

- 2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノール 45 mg、テトラフルオロホウ酸
ビス(4-ベンジルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)
ヨードニウム 200 mg、銅粉末 54 mg を室温にて塩化メチレン 10 mL に
懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン 0.1 mL を加え、室温にて4日間攪拌し
5 た。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、1-ベン
ジルオキシ-4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-5, 6, 7,
8-テトラヒドロナフタレン 64.4 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 10 1.70-1.94 (4H, m), 2.18 (6H, s), 2.68-2.95 (4H, m), 4.97 (2H, s), 5.94
(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20-7.50 (5H, m), 8.00 (2H,
s)

参考例 29

- 15 参考例 28 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2, 3, 5-トリ
クロロニトロベンゼン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.22 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.39 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 6.42
20 (1H, dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$),
7.29-7.57 (5H, m), 7.95 (1H, s)

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジプロ
モニトロベンゼン

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.22 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.40 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.04 (2H, s), 6.43
(1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$),
7.32-7.46 (5H, m), 8.51 (2H, s)

4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -2, 3, 5-トリメチルニトロベンゼン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.14 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.38
5 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.28 (1H, dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.74
(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.28-7.47 (5H, m), 7.58 (1H, s)

1- [2, 6-ジベンジルオキシ-3- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) フェニル] エタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.25 (6H, s), 2.45 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.23 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.27-7.43 (8H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 8.02 (2H, s)

15

1-ベンジルオキシ-4- (2, 3, 6-トリクロロ-4-ニトロフェノキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.77-1.88 (4H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 4.99 (2H, s),
20 6.04 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.28-7.44 (5H, m), 7.94
(1H, s)

3-クロロ-6- [5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -2-メトキシベンジル] ピリダジン

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.18 (6H, s), 3.77 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$),
6.75 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.38 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.99 (2H, s)

参考例 30

1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕エタノン

- 1-〔2,6-ジベンジルオキシ-3-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェニル〕エタノン 3.79 g にトリフルオロ酢酸/水/ジメチルスルフィド (7:3:1) 混合液 10 mL を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣にヘキサンを加え結晶化し、1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕エタノン 1.81 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.24 (6H, s), 2.67 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.25 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.33-7.45 (5H, m), 8.00 (2H, s), 13.67 (1H, s)

15

参考例 31

1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕エタノン

- 1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕エタノン 1.81 g をテトラヒドロフラン 15 mL に溶かし、氷冷下炭酸セシウム 1.59 g を加え、ヨウ化メチル 0.56 mL を少しずつ滴下した。アルゴン雰囲気下室温にて一晩攪拌後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル 30 mL を加え 30 分間攪拌した。セライトろ過にて不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕エタノン 1.87 g を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.23 (6H, s), 2.57 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.20 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.28-7.40 (5H, m), 8.02 (2H, s)

参考例 3 2

1-〔3-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-6-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル〕エタノン

- 5 1-〔6-ベンジルオキシ-3-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕エタノン 1. 87 g を酢酸エチル 50 mL に懸濁し、5%白金-炭素触媒 200 mg を加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 6 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、1-〔3-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-6-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル〕エタノンを 1. 74 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.12 (6H, s), 2.55 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.18 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.45 (2H, brs), 6.47 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.26-7.39 (5H, m)

15 参考例 3 3

1-〔6-ベンジルオキシ-3-(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕エタノン

- 1-〔3-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-6-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル〕エタノンを 1. 74 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 mL に溶かし、ベンジルブロミド 1. 62 mL、炭酸カリウム 6. 14 g 及びよう化カリウム 226 mg を加え、アルゴン雰囲気下 80℃にて 7 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、1-〔6-ベンジルオキシ-3-(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕エタノンを 1. 35 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.01 (6H, s), 2.54 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.60 (4H, s), 4.97 (2H, s),

6.32 (1H, d, J=9.0Hz), 6.45 (1H, d, J=9.0Hz), 6.47 (2H, s), 7.22-7.38 (15H, m)

参考例 3 4

5 参考例 3 3 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

N, N-ジベンジル-4-ヨード-3, 5-ジメチルアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.34 (6H, s), 4.59 (4H, s), 6.52 (2H, s), 7.20-7.27 (6H, m), 7.27-7.35 (4H, m)

10

参考例 3 5

(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル) (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノール

15 N, N-ジベンジル-4-ヨード-3, 5-ジメチルアニリン 659mg
を乾燥テトラヒドロフラン 5mL に溶かし、 -100°C にて 1.6M tert-ブチルリチウムの n-ペンタン溶液 1.44mL を加えた。そのまま 10 分間攪拌後、4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンズアルデヒド 392mg のテトラヒドロフラン 5mL 溶液を滴下した。そのまま 15 分間攪拌後、室温まで昇温した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層
20 を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル) (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノール 964mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.17-1.28 (6H, m), 2.00 (1H, d, J=4.0Hz), 2.16 (6H, s), 3.34-3.44 (1H, m), 4.61 (4H, s), 5.05 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=4.0Hz), 6.44 (2H, s),
25 6.80 (1H, d, J=8.4Hz), 6.87-6.92 (1H, m), 7.22-7.46 (16H, m)

参考例 3 6

参考例 3 5 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) (4-メトキシフェニル) メタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.99 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 2.16 (6H, s), 3.79 (3H, s), 4.61 (4H, brs), 6.2
5 1 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.43 (2H, s), 6.82-6.86 (2H, m), 7.18-7.36 (12H, m)

[4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル] (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノール

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.96 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 2.14 (6H, s), 4.60 (4H, s), 5.04 (2H, s), 6.17
(1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.40 (2H, s), 6.82-6.88 (2H, m), 6.90-7.00 (4H, m),
7.06 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 7.14-7.38 (15H, m)

15 [4-ベンジルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル]
(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.73-1.83 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.12 (1H, brs), 2.13 (6H, s), 3.
43-3.50 (2H, m), 3.93-3.99 (2H, m), 4.39-4.44 (1H, m), 4.60 (4H, s), 5.
20 07 (2H, s), 6.16 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.42 (2H, s), 6.72-6.76 (1H, m), 6.
84-6.86 (1H, m), 7.01-7.03 (1H, m), 7.22-7.37 (13H, m), 7.39-7.44 (2H, m)

参考例 37

25 4-[4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ]-
3, 5-ジメチルニトロベンゼン

4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェノール 141 mg
と 4-クロロ-3, 5-ジメチルニトロベンゼン 101 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 3 mL に溶かし、炭酸カリウム 188 mg を加え、アルゴン

雰囲気下150℃にて一晚攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、4-〔4-ベンジルオキシ-3-
 5 (4-フルオロフェノキシ)フェノキシ〕-3, 5-ジメチルニトロベンゼン
 127mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
 2.20 (6H, s), 5.01 (2H, s), 6.36 (1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, d,
 $J=3.0\text{Hz}$), 6.85-6.95 (3H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.2
 10 3-7.31 (3H, m), 7.98 (2H, s)

参考例38

参考例37と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-〔4-ベンジルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェノ
 15 キシ〕-3, 5-ジメチルニトロベンゼン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
 1.75-1.85 (2H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.21 (6H, s), 3.50-3.56 (2H, m),
 3.95-4.02 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.12 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.28-7.44 (5H,
 20 m), 7.99 (2H, s)

参考例39

(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル) (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノン

25 (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル) (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタノール858mgを塩化メチレン10mLに溶かし、二酸化マンガン5.36gを加え、室温にて3日間激しく攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル) (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタ

ノン 736mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.25 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.02 (6H, s), 3.39 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.64
(4H, s), 5.13 (2H, s), 6.44 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23-7.45
5 (15H, m), 7.50 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

参考例 40

6-〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベン
ジル〕-2H-ピリダジン-3-オン

10 3-クロロ-6-〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-
メトキシベンジル〕ピリダジン 1.37g に酢酸ナトリウム 50mg と酢酸
10mL を加え、アルゴン雰囲気下 2 時間加熱還流した。反応混合物に水 10
mL を加え、30 分間攪拌した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグ
15 ネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、6-〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロ
フェノキシ)-2-メトキシベンジル〕-2H-ピリダジン-3-オン 290
mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.19 (6H, s), 3.78 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$),
20 6.68 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83-6.87 (1H, m), 7.1
4-7.18 (1H, m), 8.00 (2H, s)

参考例 41

6-〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベン
25 ンジル〕-2H-ピリダジン-3-オン

6-〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベン
ンジル〕-2H-ピリダジン-3-オン 290mg を酢酸 10mL に溶かし、
48% 臭化水素酸 10mL を加え、アルゴン雰囲気下 2 日間加熱還流した。反
応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、水と飽和食塩

水の混合溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、6-〔5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル〕-2H-ピリダジン-3-オンを139mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

- 5 2.19 (6H, s), 3.86 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.86-6.92 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.99 (2H, s)

参考例 4 2

- 10 5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンズアルデヒド 5.56g を塩化メチレン 400mL に溶解後、氷冷攪拌下 1M 三塩化ホウ素の塩化メチレン溶液 95mL を滴下し、室温にて 24 時間攪拌した。

- 15 氷冷攪拌下、反応混合物にメタノールを 10mL 滴下し、希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド 4.51g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 20 2.23 (6H, s), 6.77 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=9.1, 3.0\text{Hz}$), 8.04 (2H, s), 9.75 (1H, s), 10.72 (1H, s)

参考例 4 3

- 25 2-ベンジルオキシ-5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンズアルデヒド

5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド 4.85g と炭酸カリウム 2.33g を N, N-ジメチルホルムアミド 25mL に懸濁し、氷冷下攪拌した。反応混合物にベンジルブロミド 2.40mL を滴下し、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性

とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、2-ベンジルオキシ-5-（2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ）ベンズアルデヒド6. 20 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.19 (6H, s), 5.17 (2H, s), 6.97-7.15 (3H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 8.01 (2H, s), 10.47 (1H, s)

10 参考例 4 4

〔2-ベンジルオキシ-5-（2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ）フェニル〕メタノール

氷冷下水素化ホウ素ナトリウム662mgをテトラヒドロフラン20mLに懸濁し、2-ベンジルオキシ-5-（2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ）ベンズアルデヒド6. 6gを加えた後、メタノールを5mL滴下し、室温で6時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、〔2-ベンジルオキシ-5-（2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ）フェニル〕メタノール6. 50gを得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.21 (6H, s), 4.67 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.77-6.88 (2H, m), 7.31-7.47 (5H, m), 8.00 (2H, s)

参考例 4 5

25 参考例 4 4と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

〔5-（2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ）-2-メトキシフェニル〕メタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.21 (6H, s), 2.28 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.63 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$)

z), 6.56 (1H, dd, J=3.1, 8.9Hz), 6.76 (1H, d, J=8.9Hz), 6.78 (1H, d, J=3.1Hz), 8.01 (2H, s)

参考例 4 6

- 5 2-ベンジルオキシ-5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジルクロリド

[2-ベンジルオキシ-5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェニル]メタノール950mgをジエチルエーテル30mLに溶解後、氷冷攪拌下塩化チオニル1mLを滴下し、室温にて6時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-ベンジルオキシ-5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジルクロリド845mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 15 2.21 (6H, s), 4.62 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=3.1, 8.9Hz), 6.79-6.89 (2H, m), 7.30-7.47 (5H, m), 8.01 (2H, s)

参考例 4 7

参考例 4 6 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

- 20 5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンジルクロリド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 2.21 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=3.1, 8.9Hz), 6.78 (1H, d, J=8.9Hz), 6.83 (1H, d, J=3.1Hz), 8.01 (2H, s)

25

参考例 4 8

[2-ベンジルオキシ-5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジル]トリフェニルホスホニウムクロリド

2-ベンジルオキシ-5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベ

ンジルクロリド 5.22 g とトリフェニルホスフィン 6.0 g をトルエン 100 mL に懸濁させ、12 時間加熱還流した。放冷後、析出物をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄して、〔2-ベンジルオキシ-5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジル〕トリフェニルホスホニウムクロリド 6.47 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.95 (6H, s), 4.60 (2H, s), 4.93 (2H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 6.23-6.33 (1H, m), 6.89-7.02 (2H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.27-7.38 (3H, m), 7.46-7.70 (1H, m), 7.79-7.92 (3H, m), 8.04 (2H, s)

参考例 49

参考例 48 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

〔5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシベンジル〕トリフェニルホスホニウムクロリド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.03 (6H, s), 3.19 (3H, s), 5.47 (2H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.50-6.54 (1H, m), 6.64-6.67 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 7.56-7.62 (6H, m), 7.67-7.78 (9H, m), 7.90 (2H, s)

参考例 50

4-〔2-ベンジルオキシ-5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジリデン〕テトラヒドロピラン

〔2-ベンジルオキシ-5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジル〕トリフェニルホスホニウムクロリド 500 mg をジメチルスルホキシド 50 mL に懸濁させ、室温にて水素化ナトリウム 30 mg を加え、15 分間攪拌した。反応混合物にテトラヒドロピラン-4-オン 0.1 mL 加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を滴下し充分酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶

媒：ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、4-[2-ベンジルオキシ-5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンジリデン]テトラヒドロピラン202mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 2.21 (6H, s), 2.31-2.44 (4H, m), 3.61 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.75 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.47 (1H, dd, $J=3.1\text{Hz}$, 8.9Hz), 6.60 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.26-7.48 (5H, m), 8.00 (2H, s)

10 参考例 5 1

参考例 5 0 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-[4-メトキシ-3-(2-メトキシスチリル)フェノキシ]-3,5-ジメチルニトロベンゼン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 15 2.00 (6H, s), 3.69 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.17 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.63-6.75 (5H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 6.93-6.98 (1H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.81 (2H, s)

参考例 5 2

- 20 4-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-[2-(3-テトラヒドロフラニル)エチル]フェノール

- フルフリルトリフェニルホスホニウムブロミド376mgをテトラヒドロフラン20mLに懸濁させ、室温にてtert-ブトキシカリウム112mgを加え、15分間攪拌した。反応混合物に2-ベンジルオキシ-5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)ベンズアルデヒド250mgを加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を滴下し充分酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、オレフィン体205mgを得た。得ら
- 25

れたオレフィン体をエタノール10mL、酢酸エチル2mLの混合溶媒に溶解し、氷冷下10%パラジウム炭素触媒100mgを加え、室温にて水素雰囲気下常圧で24時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製して、4-（4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ）-2-〔2-（3-テトラヒドロフラニル）エチル〕フェノール120mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.48-1.74 (3H, m), 1.98-2.12 (7H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 2.48-2.66 (2H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 3.53 (2H, brs), 3.69-3.79 (1H, m), 3.81-3.96 (2H, m), 5.05-5.30 (1H, m), 6.32 (1H, dd, $J=2.8, 8.7\text{Hz}$), 6.39-6.52 (3H, m), 6.60 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$)

参考例53

4-（4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル）-3, 5-ジメチルアニリン

2, 6-ジメチル-4-ニトロベンゼンチオール6.0g、テトラフルオロホウ酸ビス（4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル）ヨードニウム28.3g、銅粉末2.71gを室温にて塩化メチレン100mLに懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン6mLを加え、室温にて5日間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル300mLに溶解後、1mol/L塩酸、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、スルファニル体を得た。得られたスルファニル体をエタノール100mLと酢酸エチル20mLの混合溶媒に溶解し、氷冷下10%パラジウム炭素触媒2.0gを数回に分けて加え、室温にて水素雰囲気下常圧で24時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、

4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル)-3,
5-ジメチルアニリン 3.71 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.16 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.34 (6H, s), 3.32 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.67
5 (2H, brs), 4.98 (2H, s), 6.49 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 6.
70 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.26-7.50 (5H, m)

参考例 5 4

2-シクロヘキシル-1- [5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] エタノン
10

2-シクロヘキシル-1- [5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル] エタノン

3, 5-ジメチル-4- (4-メトキシフェノキシ) ニトロベンゼン 5.
0 g とシクロヘキシルアセチルクロリド 7.35 g を塩化メチレン 25 mL に
15 溶解し、氷冷撹拌下四塩化チタン 10 mL 滴下した。アルゴン雰囲気下室温に
て 20 時間撹拌した後、反応混合物に氷水をゆっくり加え、酢酸エチルで抽出
した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、先に溶
20 出したフラクションより 0.69 g の 2-シクロヘキシル-1- [5- (2,
6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] エタノン
を得、後に溶出したフラクションより 2.74 g の 2-シクロヘキシル-1-
[5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル] エタノンを得た。

25 2-シクロヘキシル-1- [5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] エタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.77-1.35 (5H, m), 1.60-1.95 (6H, m), 2.23 (6H, s), 2.67 (2H, d, $J=6.7$
Hz), 6.84-7.00 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.04 (2H, s), 12.07 (1H,

s)

2-シクロヘキシル-1-[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル]エタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 0.88-1.35 (5H, m), 1.45-2.00 (6H, m), 2.20 (6H, s), 2.81 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 3.86 (3H, s), 6.82 (1H, dd, $J=3.1, 9.0$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 8.00 (2H, s)

参考例 5 5

- 10 参考例 5 4 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 15 2.22 (6H, s), 3.60 (3H, s), 3.66 (3H, s), 6.77-6.84 (2H, m), 6.88-6.93 (2H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.99 (2H, s)

参考例 5 6

- 20 [5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノン

[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-ヒドロキシフェニル) メタノン

- 25 [5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-メトキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノン 1.01 g を塩化メチレン 30 mL に溶かし、氷冷下 1 M 三塩化ホウ素の塩化メチレン溶液 12 mL を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を氷水 200 mL と塩化メチレン 50 mL の混合液に加え、室温にて一晩攪拌した。有機層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）にて精製し、〔5－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）－2－ヒドロキシフェニル〕（2－メトキシフェニル）メタノンと〔5－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）－2－ヒドロキシフェニル〕（2－ヒドロキシフェニル）メタノンの混合物（38：62）148mgを得た。

〔5－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）－2－ヒドロキシフェニル〕（2－メトキシフェニル）メタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.23 (6H, s), 3.73 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.78–6.86 (2H, m),
10 6.87–7.05 (2H, m), 7.27–7.32 (1H, m), 7.43–7.53 (1H, m), 8.00 (2H, s),
11.99 (1H, s)

〔5－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）－2－ヒドロキシフェニル〕（2－ヒドロキシフェニル）メタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

15 2.23 (6H, s), 6.77–6.92 (2H, m), 6.95–7.06 (3H, m), 7.39–7.54 (2H, m),
8.00 (2H, s), 10.08 (1H, s), 10.60 (1H, s)

参考例57

2－シクロヘキシル－1－〔5－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）－2－ヒドロキシフェニル〕エタノン

2－シクロヘキシル－1－〔5－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）－2－メトキシフェニル〕エタノン2.62gを塩化メチレン100mLに溶解後、氷冷攪拌下1M三塩化ホウ素の塩化メチレン溶液13.2mLを滴下し、室温にて24時間攪拌した。氷冷攪拌下反応混合物にメタノールを10
25 mL滴下後、希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2－シクロヘキシル－1－〔5－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）－2－ヒドロキシフェニル〕エタノン2.45gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.77-1.35 (5H, m), 1.60-1.95 (6H, m), 2.23 (6H, s), 2.67 (2H, d, J=6.7 Hz), 6.84-7.00 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=2.6Hz), 8.04 (2H, s), 12.07 (1H, s)

5 参考例 5 8

2-(2-シクロヘキシルエチル)-4-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェノール

2-シクロヘキシル-1-[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル]エタノン 2.60 g を塩化メチレン 50 mL
10 に溶解後、室温撹拌下トリフルオロ酢酸 10 mL およびトリエチルシラン 5.5 mL を滴下し、室温にて 24 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製
15 し、2-(2-シクロヘキシルエチル)-4-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェノール 2.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.80-1.01 (2H, m), 1.07-1.35 (4H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.57-1.80 (5H, m), 2.21 (6H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 4.56 (1H, s), 6.39 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.53 (1H, d, J=3.0Hz), 6.65 (1H, d, J=8.6Hz), 8.00 (2H, s)
20

参考例 5 9

参考例 5 8 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-[2-(4-テトラ
25 ヒドロピラニル)エチル]フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.27-1.38 (2H, m), 1.47-1.56 (3H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.53-2.60 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.93-3.99 (2H, m), 4.62 (1H, s), 6.38 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.56 (1H, d, J=3.0Hz), 6.63 (1H, d, J=8.

6Hz), 8.00 (2H, s)

参考例 60

2-〔6-ベンジルオキシ-3-(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチル
5 フェノキシ)-2-メトキシフェニル〕プロパン-2-オール

1-〔6-ベンジルオキシ-3-(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチル
ルフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕エタノン 1.32 g をテトラヒドロ
フラン 100 mL に溶かし、アルゴン雰囲気下 -78℃ にて 1.14 M メチル
リチウムのジエチルエーテル溶液 4.05 mL を数回に分けて加えた。そのま
10 ま 30 分間攪拌後、反応混合物をゆっくり室温まで昇温した。反応混合物に飽
和塩化アンモニウム水溶液 40 mL を加え、10 分間攪拌した後、酢酸エチル
で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
減圧濃縮し、2-〔6-ベンジルオキシ-3-(4-ジベンジルアミノ-2,
6-ジメチルフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕プロパン-2-オール 1.
15 37 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.72 (6H, s), 2.02 (6H, s), 4.03 (3H, s), 4.61 (4H, s), 5.00 (2H, s),
6.25 (1H, d, J=9.1Hz), 6.47 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=9.1Hz), 7.22-7.42
(15H, m)

20

参考例 61

N, N-ジベンジル-〔4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロペニル-2-
-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチル〕アニリン

2-〔6-ベンジルオキシ-3-(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチル
25 ルフェノキシ)-2-メトキシフェニル〕プロパン-2-オール 1.37 g を
塩化メチレン 20 mL に溶かし、濃塩酸 10 mL を加え、激しく 20 分間攪拌
した。反応混合物を分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、
2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）にて精製し、N，N－ジベンジル－〔4－（4－ベンジルオキシ－3－イソプロペニル－2－メトキシフェノキシ）－3，5－ジメチル〕アニリン898mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 2.03 (6H, s), 2.12 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.60 (4H, s), 4.97 (2H, s),
4.99 (1H, s), 5.35 (1H, s), 6.22 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
6.47 (2H, s), 7.23-7.44 (15H, m)

参考例62

- 10 4－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）フェノール
4－（4－メトキシフェノキシ）－3，5－ジメチルニトロベンゼン203
mgを塩化メチレン25mLに溶かし、 -78°C にて1M三臭化ホウ素の塩化
メチレン溶液150 μL を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を
15 氷水50mLに加え、1時間攪拌した後、反応混合物を塩化メチレンで抽出し
た。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水の1：1混合溶液で
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を塩化メ
チレンとヘキサンにて結晶化し、4－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノ
キシ）フェノール84mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 20 2.21 (6H, s), 4.49 (1H, s), 6.58-6.65 (2H, m), 6.72-6.78 (2H, m), 8.00
(2H, s)

参考例63

- 3－〔3－〔4－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）フェノキシメ
25 チル〕フェニル〕アクリル酸メチル

4－（2，6－ジメチル－4－ニトロフェノキシ）フェノール400mgと
3－プロモ－3－（3－プロモメチルフェニル）プロピオン酸メチル514mg
をアセトン40mLに溶かし、炭酸カリウム700mgを加え、3日間加熱
還流した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製し、3-〔3-〔4-（2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ）フェノキシメチル〕フェニル〕アクリル酸メチル604mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.21 (6H, s), 3.81 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.65-6.80 (2H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 7.57 (1H, brs), 7.70 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 8.00 (2H, s)

10.

参考例64

3-〔3-〔5-（2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ）-2-ヒドロキシベンジル〕フェニル〕アクリル酸メチル

3-〔3-〔4-（2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ）フェノキシメチル〕フェニル〕アクリル酸メチル600mgにトリフルオロ酢酸4mLを加え、一晚加熱還流した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製し、3-〔3-〔5-（2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ）-2-ヒドロキシベンジル〕フェニル〕アクリル酸メチル204mgを得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.19 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.45 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.18-7.40 (4H, m), 7.64 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.98 (2H, s)

25

参考例65

3-〔3-〔5-（4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ）-2-ヒドロ

キシベンジル] フェニル] プロピオン酸

- 3-[3-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル] フェニル] アクリル酸 204mg をテトラヒドロフラン 30mL に溶かし、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 2mL を加え、アルゴン雰囲気下 50℃ にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に 2mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、3-[3-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル] フェニル] アクリル酸 198mg を得た。得られた 3-[3-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル] フェニル] アクリル酸を用い、下記の参考例 66 と同様の方法により、3-[3-[5-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル] フェニル] プロピオン酸を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 2.00 (6H, s), 2.57 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.87 (2H, s), 6.42 (2H, s), 6.43-6.48 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.00-7.05 (3H, m), 7.15-7.19 (1H, m)

参考例 66

- 4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-(4-テトラヒドロピラニルメチル) フェノール

- 4-[2-ベンジルオキシ-5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) ベンジリデン] テトラヒドロピラン 202mg をエタノール 10mL、酢酸エチル 2mL の混合溶媒に溶解し、氷冷下 10% パラジウム炭素触媒 50mg を数回に分けて加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 24 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-(4-テトラヒドロピラニルメチル) フェノール 119mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.26-1.41 (2H, m), 1.49-1.61 (2H, m), 1.74-1.88 (1H, m), 2.03 (6H, s),
2.42-2.52 (2H, m), 3.26-3.40 (2H, m), 3.55 (2H, brs), 3.89-4.00 (2H,
m), 5.30 (1H, brs), 6.31 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.39-6.48 (3H, m), 6.
56 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$)

参考例 67

参考例 66 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

1-〔5-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシフ
10 エニル]-2-シクロヘキシルエタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.75-1.38 (5H, m), 1.45-1.95 (6H, m), 2.04 (6H, s), 2.67 (2H, d, $J=6.7$
Hz), 3.54 (2H, brs), 6.44 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.94 (1H, dd,
 $J=2.9, 9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 12.00 (1H, s)

15

4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-(2-シクロヘキシ
ルエチル) フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.85-0.98 (2H, m), 1.08-1.33 (4H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.59-1.81 (5H,
20 m), 2.03 (6H, s), 2.48-2.58 (2H, m), 3.50 (2H, brs), 4.52 (1H, brs), 6.
38 (1H, dd, $J=3.1, 8.6\text{Hz}$), 6.42 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.58
(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$)

4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-イソプロピル-3-
25 メトキシフェノール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

1.39 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.05 (6H, s), 3.55 (1H, heptet, $J=7.1\text{Hz}$), 3.96
(3H, s), 6.02 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.24 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.47 (2H, s)

4-〔4-メトキシ-3-〔2-(2-メトキシフェニル)エチル〕フェノキシ〕-3,5-ジメチルアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.01 (6H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.48 (2H, brs), 3.75 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.41 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.82-6.85 (2H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m)

10 (4-アミノ-2,6-ジメチルフェニル) (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニル) メタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.22 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.03 (6H, s), 3.25 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 6.40 (2H, s), 6.64-6.68 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.81 (1H, brs)

15 4-(4-アミノ-2,6-ジメチルベンジル)-2-イソプロピルフェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.15 (6H, s), 3.08 (2H, brs), 3.21 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.86 (2H, s), 6.45 (2H, s), 6.51-6.59 (2H, m), 6.89-6.92 (1H, m)

4-(4-メトキシベンジル)-3,5-ジメチルアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.14 (6H, s), 3.48 (2H, brs), 3.76 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.43 (2H, s), 6.74-6.78 (2H, m), 6.90-6.93 (2H, m)

4-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

2.00 (6H, s), 6.34-6.41 (2H, m), 6.37 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=8.7Hz),
6.93-7.05 (4H, m)

4-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-(4-テトラヒドロ
5 ピラニルオキシ)フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.73-1.83 (2H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.04 (6H, s), 3.53 (2H, brs), 3.
53-3.60 (2H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 5.24 (1H, brs),
6.14 (1H, dd, J=2.8, 8.7Hz), 6.14 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=2.8Hz), 6.7
10 5 (1H, d, J=8.7Hz)

4-(4-アミノ-2,6-ジメチルベンジル)-2-(4-テトラヒドロピ
ラニルオキシ)フェノール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

15 1.72-1.80 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.14 (6H, s), 3.48-3.57 (2H, m),
3.85 (2H, s), 3.93-4.00 (2H, m), 4.33-4.60 (1H, m), 6.45 (2H, s), 6.4
5-6.50 (1H, m), 6.54-6.56 (1H, m), 6.76-6.80 (1H, m)

参考例 68

20 1-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-4-ベンジルオキシ-5,
6,7,8-テトラヒドロナフタレン

1-ベンジルオキシ-4-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-
5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン 15.5mg をエタノール 5mL、
テトラヒドロフラン 1mL の混合溶媒に溶解し、氷冷下 10% 白金炭素触媒 5
25 mg を数回に分けて加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 24 時間攪拌した。不
溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、1-(4-アミノ
-2,6-ジメチルフェノキシ)-4-ベンジルオキシ-5,6,7,8-テ
トラヒドロナフタレン 14.0mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.70-1.94 (4H, m), 2.04 (6H, s), 2.68-2.95 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.02-6.12 (1H, m), 6.38-6.54 (3H, m), 7.20-7.50 (5H, m)

5 参考例 69

参考例 68 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2,3,5-トリクロロアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

10 1.21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.37 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.19 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.42 (1H, dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.29-7.47 (5H, m)

15 4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジプロモアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.37 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.71 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.90 (2H, s), 7.28-7.46 (5H, m)

20

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2,3,5-トリメチルアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

25 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.46 (2H, brs), 4.99 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.46 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.27-7.46 (5H, m)

4-(4-ベンジルオキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチルオ

キシ) - 2, 3, 5-トリクロロアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 75-1.88 (4H, m), 2. 74-2.80 (2H, m), 2. 87-2.95 (2H, m), 4. 18 (2H, s),
 4. 98 (2H, s), 6. 10 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6. 52 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6. 82 (1H,
 5 s), 7. 28-7.45 (5H, m)

6 - {5 - (4 - アミノ - 2, 6 - ジメチルフエノキシ) - 2 - ヒドロキシベンジル} - 2H-ピリダジン-3-オン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

10 2. 01 (6H, s), 3. 84 (2H, s), 6. 43 (2H, s), 6. 50 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$),
 6. 55 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6. 70 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6. 86 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$),
 7. 26 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$)

15 4 - (4 - アミノ - 2, 6 - ジメチルフエノキシ) - 2 - {2 - (4 - テトラヒドロピラニル) エチル} フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 23-1.35 (2H, m), 1. 45-1.55 (3H, m), 1. 60-1.68 (2H, m), 2. 04 (6H, s),
 2. 52-2.58 (2H, m), 2. 73 (2H, s), 3. 31-3.40 (2H, m), 3. 91-3.98 (2H, m),
 6. 39 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6. 44 (2H, s), 6. 54 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6. 5
 20 9 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

4 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - イソプロピルフエノキシ) - 3, 5 - ジメチルアニリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

25 1. 19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2. 04 (6H, m), 3. 36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 4. 99
 (2H, s), 6. 38 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6. 42 (2H, s), 6. 73 (1H, d, $J=8.8$
 Hz), 6. 79 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7. 23-7.48 (5H, m)

参考例 70

N-〔4-（4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ）-3, 5-ジメチルフェニル〕カルバミド酸エチル

4-（4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ）-3, 5-ジメチルアニリン 1.37 g を塩化メチレン 30 mL に溶解し、ピリジン 0.07
5 6 mL を加えた。氷冷撹拌下クロロ炭酸エチル 0.047 mL を滴下し、3 時間室温で撹拌した。反応混合物に希塩酸 5 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、N-〔4-（4-ベン
10 ジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ）-3, 5-ジメチルフェニル〕カルバミド酸エチル 1.47 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.11 (6H, s), 3.37 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.23 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J
15 $=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.50 (1H, brs), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.11 (2H, s), 7.23-7.48 (5H, m)

参考例 7 1

N-〔4-（4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ）-2-フル
20 オロ-3, 5-ジメチルフェニル〕カルバミド酸エチル

N-〔4-（4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ）-3, 5-ジメチルフェニル〕カルバミド酸エチル 743.6 mg を 1, 2-ジクロロエタン 50 mL に溶解し、N-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピリジニウム-2-スルホネートを加えた後、室温で 15 分間撹拌し、更に 12 時間
25 加熱還流した。放冷後、反応混合物に希塩酸 20 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、N-〔4-（4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ）-2-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル〕カルバミド酸エ

チル 348.0mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96-2.20 (6H, m), 3.36
(1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 6.34 (1H,
5 dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.66-6.84 (2H, m), 7.16-7.53 (5H, m), 7.73-7.92 (1H,
m)

参考例 72

- 4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2-フルオロ-
10 3,5-ジメチルアニリン

- N-[4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2-フル
ルオロ-3,5-ジメチルフェニル]カルバミド酸エチル 340mg をエタノ
ール 10mL に溶解し、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 8mL を加え、
90℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。
15 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチ
ル) にて精製し、4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)
-2-フルオロ-3,5-ジメチルアニリン 200mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 20 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.93-2.10 (6H, m), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$),
3.57 (2H, brs), 5.00 (2H, s), 6.36 (1H, dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.51 (1H, d,
 $J=9.9\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.20-7.54 (5H,
m)

25 参考例 73

(4-アミノ-2,6-ジメチルフェニル) (4-ベンジルオキシ-3-イソ
プロピルフェニル) メタノン

(4-アミノ-2,6-ジメチルフェニル) (4-ヒドロキシ-3-イソ
プロピルフェニル) メタノン 86mg をテトラヒドロフラン 15mL に溶かし、

氷冷下炭酸セシウム 99 mg とベンジルブロミド 36 μ L を加え、アルゴン雰囲気下室温にて一晩攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製して、（4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル）（4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル）メタノン 28 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.24 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.04 (6H, s), 3.39 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.66 (2H, brs), 5.13 (2H, s), 6.39 (2H, s), 6.83-6.88 (1H, m), 7.32-7.44 (5H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.88 (1H, brs)

10

参考例 7 4

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル] アセトアミド

4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルアニリン 662 mg を塩化メチレン 30 mL に溶かし、ピリジン 266 μ L を加えた後、氷冷下にてトリフルオロ酢酸無水物 420 μ L を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル] アセトアミド 836 mg を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.25 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.75-6.83 (2H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 7.27 (2H, s), 7.73 (1H, brs)

25 参考例 7 5

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル]-3, 5-ジメチルフェニル] アセトアミド

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル] アセトアミド 836 mg を塩化メチレン 5 mL に溶かし、

4-フルオロベンゾイルクロリド 70 μ L と塩化アルミニウム 111 mg を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水 20 mL を加え、30 分間室温にて攪拌した後、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製して、2, 2, 2-トリフルオロ-N-〔4-〔3-（4-フルオロベンゾイル）-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルフェニル〕アセトアミド 48 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

10 2.22 (6H, s), 3.94 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07-7.20 (4H, m), 7.26 (2H, s), 7.55-7.61 (2H, m), 7.75 (1H, brs), 11.68 (1H, s)

参考例 76

〔5-（4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル）-2-ヒドロキシフェニル〕（4-フルオロフェニル）メタノン

2, 2, 2-トリフルオロ-N-〔4-〔3-（4-フルオロベンゾイル）-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルフェニル〕アセトアミド 45 mg をエタノール 3 mL に溶かし、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加え、アルゴン雰囲気下 60 $^{\circ}\text{C}$ にて 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を水に溶かし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、〔5-（4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル）-2-ヒドロキシフェニル〕（4-フルオロフェニル）メタノン 26 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

25 2.11 (6H, s), 3.85 (2H, s), 6.42 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.10-7.17 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.57-7.64 (2H, m)

参考例 77

4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2- (2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル) フェノール

氷冷下水素化ホウ素ナトリウム5.6mgをテトラヒドロフラン10mLに懸濁し、1- [5- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2-ヒドロキシフェニル] -2-シクロヘキシルエタノン52.3mgを加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2- (2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル) フェノール50.0mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.73-1.94 (13H, m), 2.03 (6H, s), 3.53 (2H, brs), 4.75-4.93 (1H, m), 6.30-6.50 (3H, m), 6.50 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$)

参考例78

[5- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2-ヒドロキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノン

[5- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2-ヒドロキシフェニル] (2-ヒドロキシフェニル) メタノール

[5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -2-ヒドロキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノンと [5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) -2-ヒドロキシフェニル] (2-ヒドロキシフェニル) メタノンの混合物 (38:62) 148mgを酢酸エチル20mLに溶かし、酸化白金 (IV) 17mgを加え、室温にて水素雰囲気下常圧で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1)) にて精製して、[5- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2-ヒドロキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノン42mgと [5- (4-アミノ-2,

6-ジメチルフエノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-ヒドロキシフェニル) メタノール 72mg を得た。

[5-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフエノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノン

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.05 (6H, s), 3.48 (2H, brs), 3.71 (3H, s), 6.40 (2H, s), 6.68-6.72 (1H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 6.87-6.91 (2H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 12.08 (1H, s)

10 [5-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフエノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-ヒドロキシフェニル) メタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.04 (6H, s), 3.48 (2H, brs), 3.86 (1H, brs), 6.11 (1H, brs), 6.38 (2H, s), 6.43-6.46 (1H, m), 6.54-6.57 (1H, m), 6.68-6.73 (1H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 6.88-6.92 (1H, m), 7.18-7.26 (1H, m)

15

参考例 79

1-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-2-(4-テトラヒドロピラニル) エタノン

4-(4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルニトロベンゼン 199
20 mg を塩化メチレン 15 mL に溶かし、4-テトラヒドロピラニルアセチルクロリド 473 mg を加え、四塩化チタン 2.6 mL を滴下した後、室温にて 2 日間攪拌した。反応混合物を氷水 100 mL にあけ、塩化メチレン 30 mL を加えて 20 分間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、1mol/L 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、
25 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して、1-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-2-(4-テトラヒドロピラニル) エタノンを 96 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.33-1.43 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.14-2.28 (1H, m), 2.23 (6H, s),
 2.77-2.82 (2H, m), 3.38-3.47 (2H, m), 3.92-3.97 (2H, m), 6.86 (1H, dd,
 $J=3.0, 9.1\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.04 (2H,
 5 s), 11.98 (1H, s)

参考例 80

4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール

10 4-[(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル)ヒドロキシメチル]-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール

[4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル] (4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル)メタノール 66mg をテトラ
 ヒドロフラン 10mL に溶かし、10%パラジウム炭素触媒 (50%含水晶)
 15 66mg を加え、室温にて水素雰囲気下常圧で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) にて精製して、4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール 12mg と 4-[(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル)ヒドロキシメチル]-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール 3mg を得た。
 20

4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

2.11 (6H, s), 3.81 (2H, s), 6.41 (2H, s), 6.56-6.57 (1H, m), 6.62-6.65
 25 (1H, m), 6.83-6.95 (3H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

4-[(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル)ヒドロキシメチル]-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.94 (1H, brs), 2.15 (6H, s), 3.55 (2H, brs), 5.46 (1H, brs), 6.13 (1H,

s), 6.34 (2H, s), 6.77-6.82 (1H, m), 6.92-7.03 (6H, m)

参考例 8 1

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3,5-ジメチ
5 ルマロンアニリド酸エチル

(4-アミノ-2,6-ジメチルフェニル)(4-ベンジルオキシ-3-イ
ソプロピルフェニル)メタノン27mgをテトラヒドロフラン3mLに溶解し、
ピリジン7 μ Lを加えた。氷冷攪拌下エチルマロニルクロリド10 μ Lを滴下
し、室温にて一晚攪拌した。反応混合物に1mol/L塩酸5mLを加え、酢
10 酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩
水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-(4-ベ
ンジルオキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3,5-ジメチルマロンアニ
リド酸エチル38mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

15 1.24 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.12 (6H, s), 3.39 (1H,
heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.49 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 6.
83-6.88 (1H, m), 7.30 (2H, s), 7.31-7.50 (6H, m), 7.88 (1H, brs), 9.25
(1H, brs)

20 参考例 8 2

参考例 8 1 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチ
ルマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

25 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.12 (6H, s), 3.36 (1H,
heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 6.
35 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$),
7.20-7.50 (7H, m), 9.14 (1H, s)

4- (4-ベンジルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ) - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.70-1.94 (4H, m), 2.09 (6H, s), 2.66-2.98 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.96 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18-7.52 (7H, m), 9.11 (1H, s)

4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル) - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.16 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.42 (6H, s), 3.31 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.20-7.40 (7H, m), 9.23 (1H, s)

15

2-フルオロ-4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.95-2.18 (6H, m), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 6.35 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.10-7.55 (5H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.40 (1H, s)

4- (4-ベンジルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ) - 2, 3, 5-トリクロロマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.72-1.88 (4H, m), 2.73-2.80 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.98 (2H, s), 6.06 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27-7.45 (5H, m), 8.59 (1H, s),

25

10.03 (1H, s)

4-〔4-メトキシ-3-〔2-(2-メトキシフェニル)エチル〕フェノキシ〕-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.07 (6H, s), 2.79-2.89 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.43 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.80-6.85 (2H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.28 (2H, s), 9.13 (1H, s)

10

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2,3,5-トリクロロマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.56 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.02 (2H, s), 6.41 (1H, dd, $J=3.1, 8.9\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.29-7.47 (5H, m), 8.60 (1H, s), 10.06 (1H, s)

15

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2,3,5-トリ

20 リメチルマロンアニリド酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.09 (6H, s), 2.20 (3H, s), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.51 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.99 (2H, s), 6.31 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.27-7.44 (5H, m), 7.51 (1H, s), 9.03 (1H, brs)

25

実施例1

4-〔3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物1)

〔5-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル〕(4-フルオロフェニル)メタノン28.88gを塩化メチレン1000mLとテトラヒドロフラン700mLの混合溶媒に溶解し、ピリジン7.31mLを加えた。氷冷攪拌下エチルマロニルクロリド11.05mLを滴下し、
5 2時間室温で攪拌した。反応混合物に希塩酸300mLを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル38.20gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.10 (6H, s), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.94-6.98 (3H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.28 (2H, s), 7.64-7.69 (2H, m), 9.17 (1H, s), 11.42 (1H, s)

15

実施例2

実施例1と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物2)

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.77-1.00 (2H, m), 1.08-1.50 (9H, m), 1.56-1.80 (5H, m), 2.10 (6H, s), 2.46-2.62 (2H, m), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.67 (1H, s), 6.39 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.28 (2H, s), 9.15 (1H, s)

25

4-[3-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.77-1.90 (16H, m), 2.10 (6H, s), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$),

4.76-4.88 (1H, m), 6.36 (1H, d, J=2.8Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz),
6.74 (1H, d, J=8.8Hz), 7.29 (2H, s), 7.47 (1H, s), 9.14 (1H, s)

4-〔4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルメチル)フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物4)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.26-1.40 (5H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.73-1.89 (1H, m), 2.08 (6H, s),
2.48 (2H, d, J=7.1Hz), 3.28-3.40 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.88-4.00 (2H,
m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.76 (1H, brs), 6.38 (1H, dd, J=2.9, 8.6H
10 z), 6.50 (1H, d, J=2.9Hz), 6.61 (1H, d, J=8.6Hz), 7.28 (2H, s), 9.20
(1H, s)

4-〔4-ヒドロキシ-3-〔2-(3-テトラヒドロフラニル)エチル〕フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物5)

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 1.48-1.74 (3H, m), 1.98-2.27 (8H, m), 2.45-2.65
(2H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.68-3.80 (1H, m), 3.82-3.9
5 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.78 (1H, brs), 6.40 (1H, dd, J=3.0,
8.6Hz), 6.55 (1H, d, J=3.0Hz), 6.60 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (2H, s),
20 9.15 (1H, s)

4-〔4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル)フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物6)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.08 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.26
(2H, q, J=7.1Hz), 6.48 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.53 (1H, d, J=3.0Hz),
6.70 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.87 (1H, d, J=9.7Hz), 7.27 (2H, s), 7.28 (1H,
d, J=9.7 Hz), 9.32 (1H, s)

4-〔4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシベンゾイル)フェノキシ〕-3,
5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物7)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

5 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.13 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.26
(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.77-6.92 (3H, m), 6.99-7.03
(2H, m), 7.29 (2H, s), 7.44-7.48 (1H, m), 9.13 (1H, s), 12.05 (1H, s)

4-〔4-ヒドロキシ-3-〔(2-ヒドロキシフェニル)ヒドロキシメチ
10 ル〕フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物8)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.02 (6H, s), 3.44 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$),
6.08 (1H, s), 6.38 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$),
6.76 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.77-6.90 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.19 (2H,
15 s), 9.16 (1H, s)

4-〔4-ヒドロキシ-3-〔2-(4-テトラヒドロピラニル)エチル〕フェ
ノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物9)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

20 1.25-1.35 (2H, m), 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.45-1.56 (3H, m), 1.61-1.66
(2H, m), 2.09 (6H, s), 2.52-2.58 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.47 (2H,
s), 3.92-3.98 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.31 (1H, s), 6.38 (1H,
dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.28
(2H, s), 9.17 (1H, s)

25

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル)-3, 5-ジメチルマロ
ンアニリド酸エチル (化合物10)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.22 (6H, s), 3.15 (1H,

heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.46 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.77 (1H, s), 6.54 (1H, dd, $J=2.0, 8.1\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.26 (2H, s), 9.06 (1H, s)

- 5 4-〔3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物11)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.19 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.08-7.13 (3H, m), 7.20 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.25 (2H, s), 7.54-7.60 (2H, m), 9.11 (1H, s)

- 4-〔3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物12)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 15 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.08 (6H, s), 3.44 (2H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.30 (1H, s), 6.32-6.37 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.93-6.98 (2H, m), 6.98-7.03 (2H, m), 7.25 (2H, s), 9.09 (1H, s)

- 20 4-〔〔3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシフェニル〕ヒドロキシメチル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物13)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.05 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 2.23 (6H, s), 3.45 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.50 (1H, s), 6.19 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.73-6.78 (1H, m), 6.91-7.04 (6H, m), 7.22 (2H, s), 9.14 (1H, s)

25

- 4-〔3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物14)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.18 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.26

(2H, q, J=7.1Hz), 5.41 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=2.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2Hz), 6.88-6.96 (2H, m), 6.97-7.05 (2H, m), 7.23 (2H, s), 9.07 (1H, s)

- 5 4-[4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物15)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 1.73-1.83 (2H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.11 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.53-3.60 (2H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.38-4.45 (1H, m), 5.27 (1H, s), 6.12 (1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 6.48 (1H, d, J=2.7Hz), 6.76 (1H, d, J=8.8Hz), 7.29 (2H, s), 9.15 (1H, s)

- 15 4-[4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)ベンジル]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物16)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 1.70-1.80 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.22 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.50-3.58 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.90-3.97 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.33-4.40 (1H, m), 5.51 (1H, s), 6.47 (1H, brd, J=8.1Hz), 6.52 (1H, brs), 6.79 (1H, d, J=8.1Hz), 7.26 (2H, s), 9.09 (1H, s)

- 4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-メチルオキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物17)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.39 (6H, d, J=7.1Hz), 2.08 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.56 (1H, heptet, J=7.1Hz), 3.96 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.29 (1H, brs), 5.95 (1H, d, J=8.8Hz), 6.25 (1H, d, J=8.8Hz), 7.27 (2H, s), 9.16 (1H, s)

実施例 3

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 18)

- 5 4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 37.3 g をトリフルオロ酢酸-ジメチルスルフィド-水 (95 : 5 : 10) の混合溶媒 100 mL に溶解し、室温で 12 時間放置した。溶媒を減圧下に留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 22.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.09 (6H, s), 3.18 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.14 (1H, s), 6.27 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.28 (2H, s), 9.16 (1H, s)

実施例 4

実施例 3 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

- 20 2-フルオロ-4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 19)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 1.21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.00-2.13 (6H, m), 3.16 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.41 (1H, s)

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 20)

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.18 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.40 (6H, s), 3.13 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.38 (2H, s), 9.25 (1H, s)

4-(4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物21)

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm:

1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.74-1.92 (4H, m), 2.07 (6H, s), 2.60-2.73 (2H, m), 2.89-2.95 (2H, m), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.85 (1H, s), 5.95 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28 (2H, s), 9.15 (1H, s)

15 2, 3, 5-トリクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)マロンアニリド酸エチル (化合物22)

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.23 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.18 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.56 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.88 (1H, s), 6.37 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.58 (1H, s), 10.07 (1H, s)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2, 3, 5-トリメチルマロンアニリド酸エチル (化合物23)

25 ^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.22 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.08 (6H, s), 2.20 (3H, s), 3.17 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.51 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.45 (1H, s), 6.26 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 9.04 (1H, s)

2, 3, 5-トリクロロ-4-(4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ) マロンアニリド酸エチル (化合物24)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.79-1.91 (4H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.53 (1H, s), 6.02 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.57 (1H, s), 10.01 (1H, s)

実施例5

- 10 4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゼンスルホニル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物25)

- 4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニルсульファニル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル60mgを塩化メチレン20mLに溶解し、
 15 m-クロロ過安息香酸65mg加え、室温にて20時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゼンスルホニル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル51mg
 20 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.61 (6H, s), 3.21 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.30 (1H, brs),
 6.74 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.30-7.44 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.44
 25 (1H, s)

実施例6

4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物26)

水素化ホウ素ナトリウム 6 mg をテトラヒドロフラン 0.5 mL に懸濁させ、酢酸 22 μ L を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に 4-〔3-〔4-フルオロベンゾイル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 23 mg のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液を加え、室温にて 13 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と飽和食塩水の 1:1 混合溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製して、4-〔3-〔（4-フルオロフェニル）ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 18 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.04 (6H, s), 3.42 (2H, s), 3.52 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.84 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.51 (1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98-7.03 (2H, m), 7.23 (2H, s), 7.28-7.33 (2H, m), 7.50 (1H, s), 9.17 (1H, s)

実施例 7

実施例 6 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-〔3-〔（4-フルオロフェニル）ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル（化合物 27）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.15 (6H, s), 3.14 (1H, brs), 3.45 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.87 (1H, s), 6.46 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=1.8, 8.3\text{Hz}$), 6.98-7.04 (2H, m), 7.21 (2H, s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.56 (1H, brs), 9.08 (1H, s)

実施例 8

4-〔3-〔（4-フルオロベンジル）-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-

ージメチルマロンアニリド酸エチル (化合物28)

4-〔3-〔(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシ
シフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 713.5 mg を
エタノール 10 mL に溶解し、氷冷攪拌下 10%パラジウム炭素触媒 700 mg
5 g を加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 24 時間攪拌した。不溶物をろ去後、
ろ液を減圧濃縮し、4-〔3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシフ
ェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 620 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.08 (6H, s), 3.46 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.26
10 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.41 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$),
6.64 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.88-7.01 (2H, m), 7.08-7.23 (2H, m), 7.27 (2H,
s), 9.15 (1H, s)

実施例 9

15 4-〔4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシベンゾイル)フェノキシ]-3,
5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物29)

4-〔4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシベンゾイル)フェノキシ]-3,
5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 39 mg を塩化メチレン 10 mL に溶解
し、 -78°C にて 1 M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 800 μL を滴下した
20 後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に氷を加え、1 時間攪拌した後、塩化
メチレンで抽出した。有機層を 2 mol/L 塩酸にて洗浄した後、2 mol/L
水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を塩化メチレンで洗浄し、氷と濃
塩酸にて酸性にした後、塩化メチレン-メタノール (20:1) 混合溶媒で抽
25 出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-〔4-ヒ
ドロキシ-3-(2-ヒドロキシベンゾイル)フェノキシ]-3, 5-ジメチ
ルマロンアニリド酸 24 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.15 (6H, s), 3.52 (2H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 6.93 (1H, brs), 7.01 (2
H, brs), 7.02-7.08 (2H, m), 7.25 (2H, s), 7.46-7.54 (2H, m), 8.20 (1H,

s), 10.05 (1H, s), 10.67 (1H, s)

実施例 10

4-〔4-ヒドロキシ-3-〔2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル〕フェ
5 ノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 30)

4-〔4-メトキシ-3-〔2-(2-メトキシフェニル)エチル〕フェ
ノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 35 mg を塩化メチレン 2
mL に溶かし、-78℃にて 1 M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 800 μ L
を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物にエタノール 20 mL を加
10 えた後、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール 3 mL に溶かした後、1 m
o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加え、60℃にて 30 分間攪拌した。
反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。
水層に 1 m o l / L 塩酸、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-〔4-ヒドロキシ-3-〔2-(2-
15 -ヒドロキシフェニル)エチル〕フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニ
リド酸 28 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

2.09 (6H, s), 2.70-2.83 (4H, m), 3.46 (2H, s), 6.44-6.52 (2H, m), 6.72
(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.78-6.85 (2H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.26 (2H, s)

20

実施例 11

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマ
ロンアニリド酸メチル (化合物 31)

4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-イソプロピルフェ
25 ノール 188 mg とマロン酸ジメチル 520 mg を 110℃にて一晩攪拌した。
反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出
溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4-(4-ヒドロキシ-3-イソ
プロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸メチル 153 mg
を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1. 21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2. 10 (6H, s), 3. 17 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3. 49 (s, 2H), 3. 81 (s, 3H), 4. 81 (s, 1H), 6. 29 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6. 59 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6. 72 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7. 28 (2H, s), 9. 09 (1H, s)

5

実施例 12

実施例 11と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ベンジル (化合物 32)

10 ^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1. 21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2. 10 (6H, s), 3. 16 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3. 52 (2H, s), 4. 55 (1H, s), 5. 24 (2H, s), 6. 30 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6. 59 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6. 72 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7. 26 (2H, s), 7. 33-7. 42 (5H, m)

15

4- [3- [3- (2-カルボキシエチル) ベンジル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸メチル (化合物 33)

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

20 2. 07 (6H, s), 2. 61 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2. 89 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3. 48 (2H, s), 3. 80 (3H, s), 3. 86 (2H, s), 6. 48 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6. 49 (1H, dd, $J=3.0, 8.3\text{Hz}$), 6. 65 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7. 00-7. 02 (3H, m), 7. 16-7. 21 (1H, m), 7. 24 (2H, s), 9. 09 (1H, s)

実施例 13

25 4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゾイル) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 34)

4- (4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンゾイル) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 38mg を酢酸エチル 10mL に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 (50% 含水品) 38mg を加え、室温にて水素雰囲気下

常圧で3時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチルを28mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 1.25 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.08 (6H, s), 3.23 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.50 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.32 (1H, brs), 6.72 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.27 (2H, s), 7.32 (1H, brs), 7.86 (1H, brs), 9.30 (1H, s)

10 実施例14

4-[3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物35)

- 4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル9mgを塩化メチレン3mLに溶かし、
15 トリエチルシラン15.5 μL およびトリフルオロ酢酸3mLを加えた後、アルゴン雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水10mLを加え、室温にて15分間攪拌した後、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー
20 (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して、4-[3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.20 (6H, s), 3.46 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.90
25 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.52 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=2.1, 8.2\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.93-6.96 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.25 (2H, s), 9.07 (1H, brs)

実施例15

3, 5-ジブromo-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) マ
ロンアニリド酸エチル (化合物 36)

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジブ
ロモアニリン 400 mg を用い、実施例 1 及び実施例 3 と同様の方法により、
5 N-[3, 5-ジブromo-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキ
シ) マロンアニリド酸エチル 119 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.20 (1H, heptet, $J=6.9\text{H}$
z), 3.49 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.80 (1H, brs), 6.35 (1H, dd,
10 $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.86 (2H,
s), 9.49 (1H, s)

実施例 16

(-) -4-[3-[(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒ
15 ドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 3
7)

(-) -B-クロロジイソピノカンフェイルボラン 3.7 g をテトラヒドロ
フラン 6 mL に溶解し、 -15°C にて攪拌下、ピリジン 1.87 mL を滴下し
た。反応混合物に 4-[3-(4-フルオロベンゾイル) -4-ヒドロキシフ
20 エノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 2.28 g のテトラヒ
ドロフラン溶液 6 mL を滴下し、室温にて 16 時間攪拌した。反応混合物を
 -15°C にて攪拌し、30% 過酸化水素水 6 mL を滴下した。反応混合物を水で
希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液、
水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。
25 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチ
ル) にて精製し、(-) -4-[3-[(4-フルオロフェニル) ヒドロキシ
メチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸
エチル 0.315 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 33 (3H, t, J=7.1Hz), 2. 06 (6H, s), 3. 45 (2H, s), 4. 26 (2H, q, J=7.1Hz), 5. 87 (1H, s), 6. 36 (1H, d, J=3.2Hz), 6. 54 (1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 6. 75 (1H, d, J=8.8Hz), 6. 97-7. 08 (2H, m), 7. 22-7. 39 (4H, m), 9. 12 (1H, s)

5

実施例 17

実施例 16と同様にして、(+)-B-クロロジイソピノカンフェイルボランを用いて以下の化合物を合成した。

(+)-4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 38)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
1. 33 (3H, t, J=7.1Hz), 2. 06 (6H, s), 3. 44 (2H, s), 4. 26 (2H, q, J=7.1Hz), 5. 87 (1H, s), 6. 36 (1H, d, J=3.2Hz), 6. 54 (1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 6. 75 (1H, d, J=8.8Hz), 6. 97-7. 08 (2H, m), 7. 22-7. 39 (4H, m), 9. 14 (1H, s)

15

実施例 18

4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 39)

4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 1.40g にエタノール 20mL と 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 20mL を加え、アルゴン雰囲気下 60℃ にて 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1mol/L 塩酸と飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 1.31g を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2.01 (6H, s), 3.33 (2H, s), 5.70 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.40 (1H, dd, $J=3.2, 8.8\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.01-7.13 (2H, m), 7.23-7.43 (4H, m), 9.07 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.60 (1H, brs)

実施例 19

実施例 18 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2, 3, 5-トリクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)マロンアニリド酸 (化合物 40)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

1.18 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.21 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.44 (2H, s), 6.26 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.40 (1H, brs)

3, 5-ジブロモ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)マロンアニリド酸 (化合物 41)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.22 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 6.36 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.86 (2H, s)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2, 3, 5-トリメチルマロンアニリド酸 (化合物 42)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.07 (6H, s), 2.18 (3H, s), 3.24 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.49 (2H, s), 6.21 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.40 (1H, s)

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-メトキシフェノキシ) -3,
5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物43)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

1.39 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.09 (6H, s), 3.46 (2H, s), 3.55 (1H, heptet, $J=7.1\text{Hz}$), 3.96 (3H, s), 5.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.25 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29 (2H, s)

2, 3, 5-トリクロロ-4- (4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ) マロンアニリド酸 (化合物44)

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

1.70-1.85 (4H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.42 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.36 (1H, s)

15 4- [4-ヒドロキシ-3- (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) フェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物45)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

2.07 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.46-6.53 (3H, m), 6.70 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 7.25-7.30 (3H, m)

20

4- [4-ヒドロキシ-3- [2- (4-テトラヒドロピラニル) エチル] フェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物46)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.23-1.34 (2H, m), 1.45-1.53 (3H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 2.10 (6H, s), 2.51-2.57 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.92-3.98 (2H, m), 6.38 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.29 (2H, s)

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゾイル) -3, 5-ジメチルマ

ロンアニリド酸 (化合物 47)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

- 1.22 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.10 (6H, s), 3.27 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.46
 (2H, s), 6.73 (1H, brd, $J=8.4\text{Hz}$), 7.28 (2H, s), 7.35 (1H, brs), 7.79
 5 (1H, brs)

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル) -3, 5-ジメチルマ
 ロンアニリド酸 (化合物 48)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

- 10 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.21 (6H, s), 3.19 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.46
 (2H, s), 3.91 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=2.0, 8.1\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=8.1$
 Hz), 6.91 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.23 (2H, s)

4- [3- (4-フルオロベンゾイル) -4-ヒドロキシベンジル] -3, 5-
 ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 49)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 2.20 (6H, s), 3.53 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.07-
 7.17 (3H, m), 7.15-7.23 (3H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 8.25 (1H, brs), 11.
 68 (1H, s)

20

4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシ
 ベンジル] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 50)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

- 2.15 (6H, s), 3.43 (2H, s), 3.85 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.51 (1H, d, J
 25 $=1.4\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=1.4, 8.3\text{Hz}$), 6.96-7.03
 (2H, m), 7.20 (2H, s), 7.25-7.33 (2H, m)

4- [3- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシベンジル] -3, 5-
 ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 51)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

2.19 (6H, s), 3.44 (2H, s), 3.87 (4H, s), 6.63 (2H, s), 6.70 (1H, s),
6.90-6.96 (2H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 7.23 (2H, s)

- 5 4-〔3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3,
5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物52)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

2.04 (6H, brs), 3.40 (2H, brs), 6.27-6.38 (2H, m), 6.80-7.03 (5H, m),
7.20-7.30 (2H, brs)

10

4-〔〔3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシフェニル〕ヒドロ
キシメチル〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物53)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

2.23 (6H, s), 3.43 (2H, s), 6.17 (1H, s), 6.76-6.79 (1H, m), 6.89-6.93
15 (4H, m), 6.93-7.01 (2H, m), 7.19 (2H, s)

4-〔3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシベンジル〕-3, 5-
ジメチルマロンアニリド酸 (化合物54)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

- 20 2.19 (6H, s), 3.42 (2H, s), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.60
(1H, dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.86-6.92 (2H, m), 6.94
-7.02 (2H, m), 7.22 (2H, s)

- 25 4-〔4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェノキ
シ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物55)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

1.73-1.84 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.11 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.54
-3.61 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 4.38-4.47 (1H, m), 6.12 (1H, dd, $J=2.$
8, 8.7Hz), 6.48 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.29 (2H, s)

4-〔4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)ベンジル]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物56)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 1.68-1.78 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.21 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.50-3.56 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.93-3.99 (2H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 6.46 (1H, brd, $J=8.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, brs), 6.78 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.26 (2H, s)

- 10 4-〔4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシベンゾイル)フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物57)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

2.11 (6H, s), 3.41 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.68 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.78-7.00 (3H, m), 7.02-7.12 (1H, m), 7.23-7.37 (3H, m), 7.44-7.55 (1H, m)

15

4-〔3-〔3-(2-カルボキシエチル)ベンジル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物58)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 20 2.02 (6H, s), 2.53 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.82 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.41 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.93-7.05 (3H, m), 7.08-7.18 (1H, m), 7.26 (2H, s)

4-(4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物59)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.73-1.88 (4H, m), 2.05 (6H, s), 2.59-2.61 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.42 (2H, s), 5.86 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.30 (2H, s)

4-〔3-(2-シクロヘキシルエチル)-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3,
5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物60)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.81-0.98 (2H, m), 1.08-1.47 (6H, m), 1.56-1.80 (5H, m), 2.08 (6H, s),
5 2.51 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.43 (2H, s), 6.37 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.4
2 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31 (2H, s)

4-〔3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3, 5-
ジメチルマロンアニリド酸 (化合物61)

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.99 (6H, s), 3.32 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J=3.1, 8.6\text{Hz}$),
6.53 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.00-7.13 (2H, m), 7.14
-7.27 (2H, m), 7.32 (2H, s), 9.06 (1H, brs), 10.07 (1H, s)

15 4-〔3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシフェノキシ〕-3,
5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物62)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2.05 (6H, s), 3.32 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.80-6.95 (2H, m),
7.25-7.42 (4H, m), 7.68-7.82 (2H, m), 9.82 (1H, s), 10.04 (1H, s), 12.
20 61 (1H, s)

4-〔3-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ
フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物63)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

25 0.75-1.85 (13H, m), 2.02 (6H, s), 3.33 (2H, s), 4.78-4.93 (1H, m), 6.3
8 (1H, dd, $J=3.2, 8.7\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$),
7.33 (2H, s), 8.85 (1H, s), 10.02 (1H, s), 12.61 (1H, brs)

2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,

5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物64)

 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 1.15 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.95-2.12 (6H, m), 3.23 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$),
3.51 (2H, s), 6.28 (1H, dd, $J=3.0, 8.4\text{Hz}$), 6.56-6.68 (2H, m), 7.69 (1H,
5 d, $J=8.6\text{Hz}$)

4-[4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルメチル)フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物65)

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

- 10 1.05-1.28 (2H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 2.02 (6H, s),
2.38 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.11-3.26 (2H, m), 3.33 (2H, s), 3.70-3.85 (2H,
m), 6.34 (1H, dd, $J=3.1, 8.7\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.66 (1H, d,
 $J=8.7\text{Hz}$), 7.33 (2H, s), 8.86 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.55 (1H, brs)

15 4-[4-ヒドロキシ-3-[2-(3-テトラヒドロフラニル)エチル]フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物66)

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

- 1.35-1.61 (3H, m), 1.84-2.15 (8H, m), 2.30-2.65 (2H, m), 3.12-3.26 (1H,
m), 3.33 (2H, s), 3.48-3.80 (3H, m), 6.32 (1H, dd, $J=3.1, 8.7\text{Hz}$), 6.48
20 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.33 (2H, s), 8.88 (1H, s),
10.03 (1H, s), 12.63 (1H, brs)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物67)

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

- 1.07 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.34 (6H, s), 3.11 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.35
(2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.83 (1H,
25 d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.26 (1H, s), 10.16 (1H, s), 12.60 (1H, brs)

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゼンスルホニル) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物68)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.15 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.53 (6H, s), 3.20 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.36
5 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.34-7.50 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.37 (1H, s), 10.51 (1H, s), 12.65 (1H, brs)

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物69)

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm:

1.90 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.10 (6H, s), 3.21 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.46
(2H, s), 6.26 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.27 (2H, s)

15 実施例20

4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム (化合物70)

4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 2.28g をメタ
20 ノール 20mL に溶解し、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 20mL を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に水とジエチルエーテルを加え、水層を分取し、1mol/L 塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣に2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4.3mL 加え、溶媒を減圧留去し、4- [3-
25 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム 1.53g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.99 (6H, s), 2.87 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.37 (1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$),
6.64 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.98-7.12 (2H, m), 7.20

-7.38 (4H, m), 12.23 (1H, s)

実施例 2 1

実施例 2 0 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

- 5 4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒドロキシ
フェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸カリウム (化合物 7 1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

- 1.99 (6H, s), 2.84 (2H, s), 5.88 (1H, s), 6.38 (1H, dd, $J=3.1, 9.0\text{Hz}$),
6.67 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.00-7.15 (2H, m), 7.24
10 -7.40 (4H, m), 12.48 (1H, s)

(-) -4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒ
ドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム (化合
物 7 2)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.99 (6H, s), 2.90 (2H, s), 5.71 (1H, s), 5.87 (1H, s), 6.39 (1H, dd,
 $J=3.1, 8.6\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.00-7.15
(2H, m), 7.23-7.40 (4H, m), 9.22 (1H, brs), 12.14 (1H, brs)

- 20 (+) -4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒ
ドロキシフェノキシ〕-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム (化合
物 7 3)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

- 1.99 (6H, s), 2.93 (2H, s), 5.71 (1H, s), 5.87 (1H, s), 6.39 (1H, dd,
25 $J=3.1, 8.6\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.00-7.15
(2H, m), 7.23-7.40 (4H, m), 9.18 (1H, brs), 11.99 (1H, brs)

実施例 2 2

ビス〔4-〔3-〔(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル〕-4-ヒド

ロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸] カルシウム (化合物 7 4)

4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 0. 3 5 8 g と水酸化カルシウム 3 0 m g をメタノール 3 0 m L に加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ビス [4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸] カルシウム 0. 3 7 0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

10 1. 99 (6H, s), 3. 04 (2H, s), 5. 71 (1H, s), 5. 87 (1H, s), 6. 40 (1H, dd, $J=3. 1, 8. 6\text{Hz}$), 6. 65 (1H, d, $J=8. 6\text{Hz}$), 6. 82 (1H, d, $J=3. 1\text{Hz}$), 7. 00-7. 15 (2H, m), 7. 23-7. 43 (4H, m), 9. 17 (1H, brs), 11. 21 (1H, brs)

実施例 2 3

15 4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸メチル (化合物 7 5)

4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム 7 5 5 m g を 1 0 m L のメタノールに溶かし、ヨウ化メチル 0. 1 2 3 m L を加え、4 0 $^{\circ}\text{C}$ にて一晩加熱攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して、4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸メチルを 5 5 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m :

2. 04 (6H, s), 3. 30 (1H, d, $J=3. 3\text{Hz}$), 3. 46 (2H, s), 3. 81 (3H, s), 5. 86 (1H, d, $J=3. 3\text{Hz}$), 6. 36 (1H, d, $J=3. 0\text{Hz}$), 6. 53 (1H, dd, $J=3. 0, 8. 8\text{Hz}$), 6. 75 (1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 6. 98-7. 04 (2H, m), 7. 26 (2H, s), 7. 28-7. 34 (2H,

m), 7.38 (1H, s), 9.07 (1H, s)

実施例 24

(+) - 4 - [3 - [(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒ
5 ドロキシフェノキシ] - 3, 5 - ジメチルマロンアニリド酸 L - チロシンアミ
ド塩 (化合物 76)

(+) - 4 - [3 - [(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 -
ヒドロキシフェノキシ - 3, 5 - ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム 1.0
g を L - チロシンアミド塩酸塩 0.51 g を水 20 mL に懸濁させ、50℃に
10 て溶解させた。室温にて放冷攪拌し、析出物をろ取して、(+) - 4 - [3 -
[(4 - フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキ
シ] - 3, 5 - ジメチルマロンアニリド酸 L - チロシンアミド塩 1.11 g を
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

15 2.00 (6H, s), 2.60-2.70 (1H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 3.16 (2H, s), 3.45
-3.57 (1H, m), 5.71 (1H, brs), 5.87 (1H, s), 6.39 (1H, dd, $J=3.2, 8.6\text{Hz}$),
6.60-6.80 (3H, m), 6.84 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.97-7.44 (10H, m), 7.50
(1H, s), 9.14 (1H, brs), 10.83 (1H, brs)

20 試験例 1

血中脂質低下作用測定試験

ビーグル犬 (9 ~ 13 kg) に所定量の被験薬物を封入したゼラチンカプセル
を 1 日 1 回経口投与した。一週間経過毎に被験薬物の投与量を 10 倍に増量し
て同様に継続した。採血は、被験薬物の投与前および各用量での最終投与の翌
25 日に覚醒下上腕静脈より行った。採取した血液は凝固分離して血清とし、投与
前の血清脂質量と比較して脂質低下活性を評価した。尚、コレステロール C -
テストワコー、HDL コレステロール E - テストワコーおよびトリグリセライ
ド E - テストワコー (以上和光純薬工業 (株) 製) を使用して総コレステロール
量 (TC)、HDL コレステロール量およびトリグリセライド量 (TG) を

それぞれ測定し、下記式に従い各用量での非HDLコレステロールおよびトリグリセライドの低下率を求め、用量とその低下率をプロットし、20%低下率（ED₂₀値）を算出した。

$$\text{非HDLコレステロール低下率 (\%)} = \frac{(\text{投与前TC} - \text{投与前HDLコレステロール量}) - (\text{最終投与後TC} - \text{最終投与後HDLコレステロール量})}{\text{投与前TC} - \text{投与前HDLコレステロール量}} \times 100$$

$$\text{トリグリセライド低下率 (\%)} = \frac{\text{投与前TG} - \text{最終投与後TG}}{\text{投与前TG}} \times 100$$

5

その結果は下記の表1に示す通りであり、本発明の化合物は血中の非HDLコレステロールおよびトリグリセライドを有意に低下させる優れた作用を示した。

[表1]

化合物番号	血中非HDL コレステロール低下作用 (ED ₂₀ 値、nmol/Kg)	トリグリセライド 低下作用 (ED ₂₀ 値、nmol/Kg)
39	0.81	1.81
69	4.22	46.0

10

試験例2

肝臓内トリグリセライド低下作用測定試験(1)

5週齢雄性ウィスター系ラットを7週間高コレステロール食（CE-2（株）日本クレア製）+1.5%コレステロール+0.5%コール酸）で飼育した。被験薬物のエタノール溶液を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液にて20倍に希釈したものを5mL/kgの用量（被験薬物の最終投与量は300nmol/kg）で1日1回経口投与した。対照群には、同様に5%エタノール含有0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を投与した。また、正常群として、同一週齢のウィスター系ラットを用いて正常食（CE-2（株）日本クレア製）にて7週間飼育した後、5%エタノール含有0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を投与した群を比較のために設けた。

20

投薬は2週間継続し、投薬終了後翌日にエーテル麻酔下全採血した後、肝臓を摘出した。

- ポリプロピレンチューブにおいて肝臓の一部（約200mg）に生理食塩水5mLを加え、ディスパーサーで粉碎した後、Folch液10mLを加えて混合した。遠心分離後、下層液を別のガラスチューブに移した。新たにFolch液8mLを加えて再び混合し、遠心分離した後、下層液をガラスチューブに入れた。下層液の入ったガラスチューブに生理食塩水2mLを加えて混合後、遠心分離した後、上層液を吸引除去した。ガラスチューブ内の溶液を窒素気流下にて乾固させた。Folch液1mLで再溶解し、脂質測定用のチューブに必要量ずつ分取し乾固させた後、トリグリセライドE-テストワコー（和光純薬工業（株）製）を使用してトリグリセライド量を測定し、肝臓の湿重量1g当たりのトリグリセライドを算出してトリグリセライド低下活性を評価した。

その結果は下記の表2に示す通りであり、本発明の化合物は肝臓内のトリグリセライドを有意に低下させる優れた作用を示した。

15 [表2]

	肝臓内トリグリセライド量 (mg/肝臓1g)
化合物61	16.8
対照群	33.9
正常群	8.1

試験例3

肝臓内トリグリセライド低下作用測定試験（2）

- 雄性KK-Ay マウス（35～45g, (株)日本クレア製）を1日正常食（CE-2（(株)日本クレア製））約7gの摂餌制限下で飼育した。被験薬物のエタノール溶液を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液で20倍希釈し、10mL/kgの用量（被験薬物の最終投与量は30nmol/kg）で1日1回2週間経口投与した。対照群には、同様に5%エタノール含有0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を投与した。2週間後にエーテル麻酔下、下行大動脈より全採血した後、肝臓を摘出し、湿重量を測定した。

- ポリプロピレンチューブにおいて肝臓の一部（約200mg）に生理食塩水5mLを加え、ディスパーサーで粉碎した後、F o l c h液10mLを加えて混合した。遠心分離後、下層液を別のガラスチューブに移した。新たにF o l c h液8mLを加えて再び混合し、遠心分離した後、下層液をガラスチューブ
- 5 に入れた。下層液の入ったガラスチューブに生理食塩水2mLを加えて混合後、遠心分離した後、上層液を吸引除去した。ガラスチューブ内の溶液を窒素気流下にて乾固させた。F o l c h液1mLで再溶解し、脂質測定用のチューブに必要量ずつ分取し乾固させた後、トリグリセライドEーテストワコー（和光純薬工業（株）製）を使用してトリグリセライド量を測定し、肝臓の湿重量1g
- 10 当たりのトリグリセライド量を算出してトリグリセライド低下活性を評価した。

その結果は下記の表3に示す通りであり、本発明の化合物は肝臓内のトリグリセライドを有意に低下させる優れた作用を示した。

[表3]

	肝臓内トリグリセライド量 (mg/肝臓1g)
化合物71	2.8
対照群	16.1

15 試験例4

肝炎抑制試験

- 9週齢雄性ウィスター系ラットに、被験薬物のエタノール溶液を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液で20倍希釈し、5mL/kgの用量で1日1回5日間連続経口投与した。対照群には、同様に5%エタノール含有0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を投与した。最終投与の2時間後、肝炎誘発物質であるリポポリサッカライド（最終投与量5μg/kg）およびDーガラクトサミン（最終投与量700mg/kg）を生理食塩水に溶解した後、2.5mL/kgの用量で腹腔内投与した。肝炎誘発24時間後にエーテル麻酔下で採血し、血中のALTおよびASTを自動分析装置（テクニコンRAー
- 20 1000SSR）にて測定した。

その結果は下記の表4に示す通りであり、本発明の化合物は投与量依存的に

血中の肝傷害マーカーであるALTおよびAST値の上昇を有意に抑制し、肝炎の抑制が認められた。

[表4]

	ALT (U/L)	AST (U/L)
化合物 6 9 30 nmol/kg	1 9 2 0 2	2 6 7 2 3
	1 2 5 1 0	1 9 7 1 0
対照群	2 9 6 1 8	3 4 9 6 3

5 試験例 5

毒性試験

雄性ウィスター系ラットに、被験薬物のエタノール溶液を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液で20倍希釈したものを1日1回2週間継続して経口投与し、死亡例の有無を観察した。

- 10 その結果は下記の表5に示す通りであり、本発明の化合物は下記の用量で死亡例は観察されず、安全性の高い化合物である。

[表5]

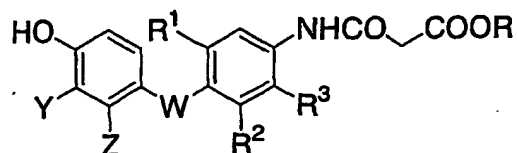
化合物番号	用量 (nmol/kg)	死亡例
3 9	5 0 0	0 / 4
6 9	3 0 0 0	0 / 3

〔産業上の利用可能性〕

- 15 本発明の前記一般式(I)で表されるマロンアニリド酸誘導体は、優れた血中中性脂肪および非HDLコレステロール低下作用を有し、また優れた肝臓内中性脂肪の蓄積抑制又は低下作用を有している。更には、当該マロンアニリド誘導体は肝機能保護又は改善作用を有している。それ故、本発明により高脂血症、動脈硬化症、脂肪肝、肝炎等の循環器系疾患の予防または治療に好適な薬
- 20 剤を提供することができる。

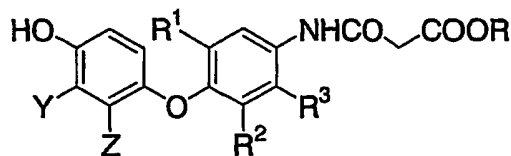
請求の範囲

1. 一般式



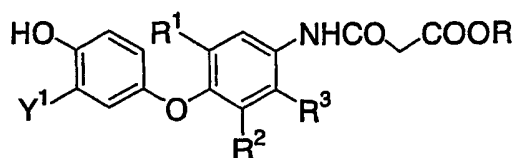
- 5 (式中のWは酸素原子、硫黄原子、メチレン基、ヒドロキシメチレン基、カルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を表し、Rは水素原子、C₁₋₆アルキル基またはアリール(C₁₋₆アルキル)基を表し、R¹及びR²は同じでも異なってもよく、それぞれC₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、R³は水素原子、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、YはC₁₋₆アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式-Q-T(式中のQは酸素原子、メチレン基、ヒドロキシメチレン基またはカルボニル基を表し、Tは置換基として水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ(C₁₋₆アルキル)基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル(C₁₋₆アルキル)基またはハロゲン原子を有していてもよいアリール基、置換基として水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ(C₁₋₆アルキル)基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル(C₁₋₆アルキル)基またはハロゲン原子を有していてもよいシクロアルキル基または環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキルメチル基を表す)で表される基を表し、Zは水素原子またはC₁₋₃アルコキシ基を表すか、YとZが結合してテトラメチレン基を形成する)で表されるマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩。

25 2. 一般式



- 〔式中のRは水素原子、C₁₋₆アルキル基またはアリール（C₁₋₆アルキル）基を表し、R¹及びR²は同じでも異なってもよく、それぞれC₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、R³は水素原子、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、YはC₁₋₆アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式-Q-T（式中のQは酸素原子、メチレン基、ヒドロキシメチレン基またはカルボニル基を表し、Tは置換基として水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ（C₁₋₆アルキル）基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル（C₁₋₆アルキル）基またはハロゲン原子を有していてもよいアリール基、置換基として水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ（C₁₋₆アルキル）基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル（C₁₋₆アルキル）基またはハロゲン原子を有していてもよいアリールメチル基、環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキル基または環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキルメチル基を表す）で表される基を表し、Zは水素原子またはC₁₋₃アルコキシ基を表すか、YとZが結合してテトラメチレン基を形成する〕で表される請求項1記載のマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩。

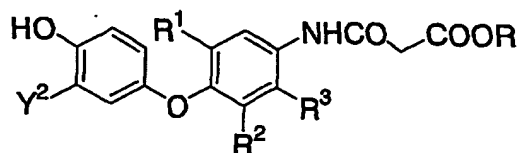
20 3. 一般式



〔式中のRは水素原子、C₁₋₆アルキル基またはアリール（C₁₋₆アルキル）基を表し、R¹及びR²は同じでも異なってもよく、それぞれC₁₋₃アルキ

- ル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、 R^3 は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、 Y^1 は C_{1-6} アルキル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式 $-Q^1-T^1$ （式中の Q^1 はメチレン基またはヒドロキシメチレン基を表し、 T^1 は置換基として水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ（ C_{1-6} アルキル）基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル（ C_{1-6} アルキル）基またはハロゲン原子を有していてもよいアリール基、環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキル基または環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキルメチル基を表す）で表される基である] で表される請求項
- 10 2記載のマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩。

4. 一般式



- [式中のRは水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはアリール（ C_{1-6} アルキル）基を表し、 R^1 及び R^2 は同じでも異なってもよく、それぞれ C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、 R^3 は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、 Y^2 は C_{1-6} アルキル基または一般式 $-Q^2-T^2$ （式中の Q^2 はヒドロキシメチレン基を表し、 T^2 は置換基として水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはハロゲン原子を有していてもよいアリール基を表す）で表される基である] で表される請求項3記載のマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩。

5. 請求項1～4記載のマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理学的に
- 25 許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

6. 請求項 1～4 記載のマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する循環器系疾患の予防または治療剤。

7. 循環器系疾患が高脂血症、動脈硬化症、脂肪肝および肝炎からなる群から選択される、請求項 6 記載の予防または治療剤。

8. 高脂血症、動脈硬化症、脂肪肝および肝炎からなる群から選択される循環器系疾患の予防または治療剤を製造するための、請求項 1～4 記載のマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の使用。

10

9. 高脂血症、動脈硬化症、脂肪肝および肝炎からなる群から選択される循環器系疾患の予防または治療方法であって、該方法は請求項 1～4 記載のマロンアニリド酸誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の有効量を投与することからなる、方法。

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07C233/25, 317/40, 323/41, C07D237/14, 307/12, 309/06, 309/12, A61K31/216, 31/341, 31/351, A61P1/16, 3/06, 9/00, 9/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07C233/25, 317/40, 323/41, C07D237/14, 307/12, 309/06, 309/12, A61K31/216, 31/341, 31/351, A61P1/16, 3/06, 9/00, 9/10 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 580550, A1 (CIBA-GEIGY AG), 26 January, 1994 (26.01.94) & HU, 64512, T & AU, 9342081, A & NO, 9302614, A & CA, 2100817, A & FI, 9303260, A & JP, 6-172275, A & ZA, 9305196, A & NZ, 248181, A & DE, 69314718, E & ES, 2108855, T3 & IL, 106360, A & TW, 350771, A & BR, 1100830, A3 & MX, 191139, B	1-8
PA	WO, 00/58279, A1 (NOVARTIS AG), 05 October, 2000 (05.10.00) & AU, 200042908, A	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 May, 2001 (29.05.01)		Date of mailing of the international search report 19 June, 2001 (19.06.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03499

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 9 pertains to methods of therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C07C233/25, 317/40, 323/41, C07D237/14, 307/12, 309/06, 309/12, A61K31/216, 31/341, 31/351, A61P1/16, 3/06, 9/00, 9/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C07C233/25, 317/40, 323/41, C07D237/14, 307/12, 309/06, 309/12, A61K31/216, 31/341, 31/351, A61P1/16, 3/06, 9/00, 9/10		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 580550, A1 (CIBA-GEIGY AG) 26. 1月. 1994 (26. 01. 94) &HU, 64512, T &AU, 9342081, A &NO, 9302614, A &CA, 2100817, A &FI, 9303260, A &JP, 6-172275, A &ZA, 9305196, A &NZ, 248181, A &DE, 69314718, E &ES, 2108855, T3 &IL, 106360, A &TW, 350771, A &BR, 1100830, A3 &MX, 191139, B	1-8
PA	WO, 00/58279, A1 (NOVARTIS AG) 5. 10月. 2000 (05. 10. 00) &AU, 200042908, A	1-8
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 29. 05. 01	国際調査報告の発送日 19.06.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 爾見 武志	4 H 9 5 4 7 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲9は、治療方法に関する発明であるから、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。